

# **A IMPORTÂNCIA DA DEBILIDADE MUSCULAR NAS FRATURAS DA EXTREMIDADE PROXIMAL DO FÉMUR**

**PAULO JORGE REINO DOS SANTOS FELICÍSSIMO**

**Tese para obtenção do grau de Doutor em Medicina**

**na Especialidade em Biomedicina**

**na NOVA Medical School | Faculdade de Ciências Médicas**

**Setembro, 2016**





# **A IMPORTÂNCIA DA DEBILIDADE MUSCULAR NAS FRATURAS DA EXTREMIDADE PROXIMAL DO FÉMUR**

**Paulo Jorge Reino dos Santos Felicíssimo**

**Orientador: Jaime C. Branco, Professor Catedrático**

**Tese para obtenção do grau de Doutor em Medicina  
na Especialidade em Biomedicina**

**Setembro, 2016**



Para a minha filha com todo o meu amor



Para a Estela por todo o apoio nos bons e nos maus  
momentos



À memória do meu pai





Aos meus alunos

Aos meus doentes



## **Agradecimentos**

Ao Prof. Doutor Jaime da Cunha Branco, por toda a sua disponibilidade, apoio e orientação neste projeto.

Ao Prof. Doutor Miguel Seabra pelo desafio que nos lançou e que permitiu culminar na apresentação deste trabalho.

À Prof. Doutora Maria Emília Monteiro pelo seu apoio, estímulo e orientação.

Ao Prof. Doutor José Pimentel, por de forma absolutamente desinteressada e altruísta ter tornado possível este projeto, ao permitir a realização do estudo histológico do músculo no departamento que dirige.

Ao Dr. Rafael Roque, por toda a sua disponibilidade, dedicação e empenho que colocou na leitura das biópsias musculares.

À Ana Rita Silvestre, pela sua inexcedível dedicação, disponibilidade e interesse científico que permitiu levar a bom porto o processamento técnico das biópsias musculares.

Ao Prof. Doutor Aníbal Ferreira, amigo de longa data, com o qual partilhámos muitos momentos de discussão clínica e académica, por toda a sua ajuda na interpretação das biópsias ósseas.

Ao Professor Doutor Fernando Nolasco, pela sua amizade e pela disponibilidade para que as biópsias ósseas fossem realizadas no serviço que dirige.

À Ana Santos pelo excecional trabalho no processamento e análise histomorfométrica das biópsias ósseas.

À Dra. Rita Theias por todo o trabalho desenvolvido na área da microscopia eletrónica de transmissão.

Ao Dr. Marco Ferreira pela disponibilidade e abertura que mostrou para que o Serviço que dirige colaborasse neste projeto.

Ao Dr. Miguel Pádua, Dr. Marco Pato, Dra. Patrícia Gomes, Dra. Catarina Pereira pela sua juventude, entusiasmo, ajuda, dedicação e empenho que colocaram neste trabalho.

Ao Dr. Fernando Amaral, Dr. Vítor Coelho e Dra. Julieta Barum, colaboradores incansáveis aos quais muito se deve a concretização deste projeto.

À Dra. Catarina Costa e ao Dr. Miguel Pádua por todo o trabalho desenvolvido na área da estatística.

À Elisabete Costa por todo o trabalho desenvolvido no agendamento cirúrgico dos doentes e na marcação das consultas de avaliação após a alta.

Ao Prof. Doutor José Alves, pela ajuda, orientação e estímulo que deu à realização deste projeto.

Ao Prof. Doutor Jacinto Monteiro, por todo o estímulo, ajuda e amizade.

Ao Prof. Doutor Guimarães Consciência pelos muitos anos de profícua convivência em torno da Ortopedia.

Ao Prof. Doutor Miguel de Oliveira Correia pela amizade, pelo estímulo e pelos muitos anos de convivência pedagógica e científica.

Ao Prof. Doutor Mário Nascimento Ferreira por um dia me ter convidado, ainda aluno desta casa, para monitor da disciplina de Histologia e Embriologia. O gosto pelo ensino e pela investigação começaram a ser cultivados nesse momento.

Ao Prof. Doutor Quintino Rogado, pelos muitos anos de convivência e estudo de uma causa comum, a histologia.

A todos os que contribuíram para a minha formação como pessoa e como médico.

## **Resumo**

### **Introdução**

As doenças do aparelho musculoesquelético, são um problema major de saúde pública que afetam os idosos nas suas atividades de vida diária (AVD) e na sua qualidade de vida. A osteoporose e as fraturas que lhe estão associadas são a patologia musculoesquelética com maior impacto a nível mundial. Entre as fraturas osteoporóticas, são as fraturas da extremidade proximal do fémur (FEPF) as que têm maior impacto clínico. O enorme número de fraturas osteoporóticas não pode ser atribuído em exclusivo à menor resistência óssea associada à osteoporose. A debilidade muscular e a sarcopenia poderão ter um papel fundamental.

O objetivo deste trabalho é esclarecer a possível associação entre sarcopenia, osteoporose, FEPF e qual a influência do músculo na recuperação destes doentes.

### **Material e métodos**

Este estudo é constituído por duas fases. A primeira é um estudo tipo “case control study” em que os doentes com FEPF são alvo do estudo e os doentes usados como controlo têm osteoartrose da anca com indicação para artroplastia total da anca. Os doentes incluídos no estudo foram submetidos a avaliação clínica, exames laboratoriais e “Dual Energy X ray Absorptiometry” (DEXA) da coluna lombar, colo do fémur e punho. A avaliação muscular foi realizada através da força muscular, massa muscular e função muscular. A análise da força muscular foi realizada através da medição da força de preensão, a análise da massa muscular foi efetuada através da bioimpedância elétrica. Na altura da cirurgia os doentes foram submetidos a biópsia óssea transilíaca e biópsia muscular do médio glúteo. As biópsias musculares foram processadas para microscopia ótica (MO) e microscopia eletrónica de transmissão (MET). As biópsias ósseas foram processadas para MO segundo técnica sem descalcificação. Na segunda fase do estudo, os doentes com FEPF foram acompanhados por um período de 12 meses para avaliar a sua recuperação, pelo que o podemos considerar um estudo “cohort”. Durante esta fase do estudo os doentes foram avaliados ao 1º, 3º, 6º e 12º mês após a cirurgia. Em cada uma destas

observações foi realizado radiografia da anca operada e avaliação clínica. A avaliação das AVD foi efetuada através da escala de Katz e Barthel. A avaliação funcional foi realizada através da escala de mobilidade de Parker e Palmer, “Short Physical Performance Battery” (SPPB) e do teste “up and go”.

## **Resultados**

Na 1ª fase do estudo foram identificadas várias diferenças entre os dois grupos com significado estatístico entre as quais se salienta: número de quedas no último ano ( $p=0,005$ ); risco de fratura a 10 anos - FRAX ( $p=0,001$ ); risco de FEFP ( $p=0,001$ ); T Score coluna lombar ( $p=0,0001$ ); Z Score coluna lombar ( $p=0,0094$ ); DMO trocantérico do fémur ( $p<0,00001$ ); DMO colo do fémur ( $p<0,0001$ ); DMO Total ( $p<0,0001$ ); T Score trocantérico do fémur ( $p<0,0001$ ); T Score colo do fémur ( $p=0,0004$ ); Z Score trocantérico do fémur ( $p<0,00001$ ); Z Score colo fémur ( $p=0,0022$ ); T Score punho ( $p=0,0061$ ); Z Score punho ( $p=0,0292$ ); força de preensão ( $p=0,001$ ); sarcopenia definição do European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP) ( $p=0,015$ ); albumina ( $p=0,0088$ ); 25 Hidroxivitamina D ( $p=0,0269$ ); transferrina ( $p=0,0031$ ); N Telepéptidos do Colagénio tipo I – NTX ( $p=0,0032$ ); RMNI ( $p=0,0004$ ); biópsia muscular/MO /número de fibras COX negativas ( $p=0,0002$ ); biópsia muscular/MO/agregados hipercromáticos ( $p=0,002$ ); biópsia muscular/MET/número de mitocôndrias ( $p=0,008$ ); biópsia muscular/MO /número de fibras tipo 1 ( $p=0,0476$ ); biópsia muscular/MET/depósitos lipídicos ( $p=0,033$ ); biópsia óssea/% volume osteoide ( $p=0,0326$ ).

Na 2ª fase do estudo os resultados com significado estatístico foram os seguintes: recuperação total (escala de Parker e Palmer)/ Força de preensão reduzida ( $p=0,0160$ ); Recuperação total (escala de Barthel)/IMM reduzido ( $p=0,042$ ); SPPB/ Força de preensão reduzida ( $p=0,0022$ ).

## **Discussão e Conclusões**

Os doentes com FEFP têm mais quedas, maior risco de fratura, valores de DMO , T score e Z score mais baixos, mais sarcopénia, menor força de preensão, valores séricos de 25 hidroxivitamina D, albumina e transferrina mais baixos, um “Rayney-MacDonald Nutritional Index” mais baixo, têm mais fibras musculares

tipo 1, um maior número de fibras COX negativas, as fibras musculares têm menos mitocôndrias e mais depósitos lipídicos o que reflete uma disfunção mitocondrial mais intensa.

Os resultados permitem concluir que existe uma associação entre FEPF, osteoporose e sarcopenia. A força de preensão parece ser o elemento mais preditivo de uma melhor recuperação funcional nos doentes com FEPF.





## **Abstract**

### **Introduction**

Musculoskeletal diseases are a major public health problem, affecting older people in their activities of daily living (ADLs) and their quality of life. Osteoporosis and associated fractures are the musculoskeletal pathology with greater impact worldwide. Among osteoporotic fractures, hip fractures have the greatest clinical impact. The huge number of hip osteoporotic fractures cannot be attributed exclusively to lower bone strength associated to osteoporosis. Muscle weakness and sarcopenia may have a key role.

The objective of this study is to clarify the possible association between hip fractures, sarcopenia, osteoporosis, and muscle influence in patient recovery.

### **Material and methods**

This study is organized in o two different phases. The first is a "case control study" in which patients with hip fractures are the target of the study and hip osteoarthritis patients proposed for total hip arthroplasty are the control. Patients included in the study underwent clinical evaluation, laboratory tests and lumbar spine, femoral neck and wrist dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA). Muscle evaluation was carried out by muscle strength, muscle mass and muscle function. Muscle strength evaluation was performed by grip strength and muscle mass by bioelectrical analysis. During the surgery, patients underwent to a trans-iliac bone biopsy and gluteus medium muscle biopsy. Muscle biopsies were processed for optical microscopy (OM) and transmission electronic microscopy (TEM). Bone biopsies were processed for OM according to the technique without decalcification. In the second phase of the study patients with hip fracture were followed for a period of 12 months to assess recovery. In this "cohort", patients were evaluated at 1, 3, 6 and 12 months after surgery. In each of these observations was performed radiography of operated hip and clinical evaluation. Katz and Barthel scale was used to evaluate ADLs. Parker and Palmer mobility scale, Short Physical Performance Battery (SPPB) and the up and go test performed functional evaluation.

## Results

In the 1st phase of the study were identified several statistically significant differences between the two groups. Among which stands out the number of falls in the last year ( $p = 0.005$ ); fracture risk 10 years- FRAX ( $p = 0.001$ ); hip fracture risk ( $p = 0.001$ ); Lumbar Spine T score ( $p = 0.0001$ ); Z Score Lumbar Spine ( $p = 0.0094$ ); femoral trochanter BMD ( $p < 0.00001$ ); femoral neck BMD ( $p < 0.0001$ ); Total BMD ( $p < 0.0001$ ); femoral trochanter T Score ( $p < 0.0001$ ); femoral neck T Score ( $p = 0.0004$ ); Z Score femoral trochanter ( $p < 0.00001$ ); femoral neck Z Score ( $p = 0.0022$ ), T Score handle ( $p = 0.0061$ ), Z Score handle ( $p = 0.0292$ ), grip strength ( $p = 0.001$ ); sarcopenia EWGSOP definition ( $p = .015$ ), albumin ( $p = 0.0088$ ), 25 hydroxyvitamin D ( $p = 0.0269$ ), transferrin ( $p = 0.0031$ ), N Telepéptids of Collagen type I - NTX ( $p = 0.0032$ ); NMRI ( $p = 0.0004$ ); muscle biopsy / MO / number of negative COX fibers ( $p = 0.0002$ ); muscle biopsy / MO / hyperchromatic aggregates ( $p = 0.002$ ); muscle biopsy / MO / number of fibers type 1 ( $p = 0.042$ ); muscle biopsy / TEM / number of mitochondria ( $p = 0.008$ ); muscle biopsy / TEM / lipid deposits ( $p = 0.033$ ), bone biopsy / % osteoid volume ( $p = 0.0326$ ).

In second phase, results with statistical significance were the following: total recovery (Parker scale and Palmer) / decreased grip strength ( $p = 0.0160$ ); total recovery (Barthel scale) / IMM reduced ( $p = 0.042$ ); SPPB / reduced grip strength ( $p = 0.0022$ ).

## Discussion and Conclusions

Hip fractures patients have more falls, increased risk of fracture, lower BMD, T score and Z score, more sarcopenia, lower grip strength, lower serum levels of 25-hydroxyvitamin D, albumin and transferrin, lower Rayney - MacDonald Nutritional Index, more muscle fibers are type 1, a larger number of negative COX fibers, muscle fibers have fewer mitochondria and more lipid deposits as a reflect of mitochondrial dysfunction.

Results indicate that there is an association between FEPF, osteoporosis and sarcopenia. Grip strength seems to be the most predictive element of a better functional recovery in hip fracture patients.

# Índice Geral

<b>I. Artigos científicos submetidos no âmbito da tese</b>	<b>1</b>
<b>II. Introdução</b>	<b>5</b>
<b>III. Revisão da literatura</b>	<b>17</b>
1. Fraturas da Extremidade Proximal do Fémur (FEPP)	19
1.1. Epidemiologia	19
1.2. Tipos de fraturas	33
1.2.1. Fraturas do colo do fémur	33
1.2.2. Fraturas trocantéricas	36
1.2.3. Fraturas subtrocantéricas	38
1.3. Fatores de risco	42
1.3.1. Fatores biomecânicos – quedas	42
1.3.2. Inatividade física	42
1.3.3. Sarcopenia	43
1.3.4. Antropometria	43
1.3.5. Estrutura óssea	44
1.3.6. Alterações cognitivas	45
1.3.7. Alterações da visão	46
1.4. Risco de fratura secundária	48
1.5. Morbilidade e mortalidade	49
1.6. Impacto económico	49
2. Envelhecimento da população	51
2.1. Envelhecimento mundial da população	52
2.2. Envelhecimento da população portuguesa	54
3. Envelhecimento, metabolismo e nutrição	57
4. Quedas	61
4.1. Definição	61
4.2. Epidemiologia e consequências	62
4.3. Etiologia /Fatores de risco	64
4.4. Avaliação do risco de queda	69

4.5. Estratégias preventivas	70
5. O músculo e a sarcopenia	77
5.1. Introdução	77
5.2. O tecido e a fibra muscular	77
5.3. Definição de sarcopenia	85
5.4. Etiologia e bases bioquímicas da sarcopenia	88
5.5. Epidemiologia	93
5.6. Sarcopenia e outras síndromes	94
5.7. Métodos de avaliação muscular	96
5.7.1. Avaliação da Massa Muscular	97
5.7.2. Avaliação da força muscular	104
5.7.3. Avaliação da performance física	110
5.8. Biomarcadores	111
5.9. Tratamento	114
5.9.1. Exercício	114
5.9.2. Nutrição	115
5.9.3. Androgénios/"Selective Androgen Receptor Modulator (SARM)	116
5.9.4. Hormona do Crescimento (HC)/ "insulin-like growth factor" (IGF-1)	117
5.9.5. Inibidores ECA	118
5.9.6. Outros agentes	119
5.10. Conclusões	119
6. Interação músculo osso	121
6.1. Relações entre músculo e osso	124
6.1.1. Observações fisiológicas	124
6.1.2. Mecanismos celulares	125
6.1.3. Mecanismos moleculares	126
6.2. Comunicação entre músculo com osso e entre estes com outros tecidos	126
6.2.1. Músculo para o osso	126
6.2.1.1. Fatores de crescimento	127
6.2.1.2. Miocinas	128

6.2.1.3. Outras moléculas	131
6.2.2. Osso para o músculo	131
6.2.2.1. Moléculas secretadas pelo osteócito	131
6.2.2.2. Moléculas produzidas pelos osteoblastos	132
6.2.3. Cartilagem	133
6.2.4. Tecido adiposo	133
6.2.5. Tendões	134
6.3. Aspectos fisiológicos	135
6.3.1. Envelhecimento	135
6.3.2. Nutrição	136
6.3.3. Voos espaciais e repouso no leito	137
6.4. Conclusões	139
<b>IV. Trabalho de Investigação</b>	141
1. Objetivos, material e métodos	143
1.1. Objetivos	143
1.1.1. Objetivo geral	143
1.1.2. Objetivos específicos	143
1.2. Material e métodos	145
1.2.1. Desenho do estudo	145
1.2.2. Critérios de seleção	150
1.2.2.1. Critérios de inclusão	150
1.2.2.2. Critérios de exclusão	150
1.2.3. Procedimentos do estudo	151
1.2.3.1. Procedimentos na triagem	151
1.2.3.2. Procedimentos no internamento	151
1.2.3.3. Procedimentos no acompanhamento após a alta	151
1.2.4. Métodos Estatísticos /Análise de dados	152
1.2.4.1 Tamanho da amostra	152
1.2.4.2. Métodos estatísticos	152
1.2.4.3 Tratamento de dados e manutenção de registos	153
2. Resultados	157

2.1. Resultados da 1ª fase do estudo	157
2.1.1. Idade	157
2.1.2. Género	159
2.1.3. Peso	160
2.1.4. Altura	161
2.1.5. Índice de Massa Corporal (IMC)	162
2.1.6. Número de quedas no último ano	163
2.1.7. Número e tipo de fraturas prévias	165
2.1.8. História de FEPP nos pais	166
2.1.9. Avaliação do risco de fratura pelo FRAX- probabilidade de fratura a 10 anos	166
2.1.9.1. Risco de fratura major	167
2.1.9.2. Risco de FEPP	168
2.1.10. Hábitos medicamentosos	169
2.1.10.1. Medicamentos que atuam no osso e metabolismo do cálcio (vitamina D, cálcio, bifosfonatos, calcitonina e outros)	169
2.1.10.2. Anticoagulantes e antitrombóticos	170
2.1.10.2.1. Antiagregantes plaquetários	170
2.1.10.2.2. Anticoagulantes	170
2.1.10.3. Aparelho cardiovascular	171
2.1.10.3.1. Anti-hipertensores	171
2.1.10.3.2. Antiarrítmicos	171
2.1.10.3.3. Cardiotónicos e Vasodilatadores	172
2.1.10.4. Antidiabéticos orais	172
2.1.10.5. Antidepressivos	173
2.1.10.6. Ansiolíticos/sedativos/hipnóticos	173
2.1.10.7. Outros	174
2.1.11. Hábitos tabágicos	174
2.1.12. Hábitos alcoólicos	175
2.1.13. Escala ASA	175
2.1.14. Escala de Charlson	176

2.1.14.1. Índice	176
2.1.14.2. Sobrevivência aos 10 anos	178
2.1.15. Escala de Parker e Palmer	179
2.1.16. Escala de Katz	180
2.1.17. Escala de Barthel	181
2.1.18. DEXA	182
2.1.19. Índice de Singh	186
2.1.20. Caracterização da fratura	187
2.1.20.1. Altura do dia em ocorreu a fratura	187
2.1.20.2. Intervalo de tempo entre o evento e a cirurgia	188
2.1.20.3. Lateralidade	189
2.1.20.4. Tipo de fratura (colo do fêmur, trocantérica, subtrocantérica)	189
2.1.20.5. Classificação AO	190
2.1.20.6. Procedimento	191
2.1.20.7. Duração do procedimento	192
2.1.20.8. Complicações intraoperatórias	193
2.1.21. Força de preensão	193
2.1.22. Bioimpedância elétrica	196
2.1.22.1. % de Massa gorda	196
2.1.22.2. % de Massa magra	197
2.1.22.3. Kg de Massa gorda	197
2.1.22.4. Kg de Massa magra	198
2.1.22.5. Kg de Massa Muscular	198
2.1.22.6. Índice de Massa muscular	198
2.1.22.7. Sarcopenia – definição de Ian Jassen, Baumgartner, Ross Rosenberg & Roubenoff 2004	199
2.1.23. Sarcopenia definição EWGSOP	200
2.1.24. Exames Laboratoriais	202
2.1.24.1 Hemoglobina	202
2.1.24.2. Hematócrito	203

2.1.24.3. Volume Globular Médio (VGM)	203
2.1.24.4. Leucócitos	203
2.1.24.5. Plaquetas	204
2.1.24.6. Velocidade de Sedimentação (VS)	204
2.1.24.7. INR	205
2.1.24.8. APTT	205
2.1.24.9. Sódio (Na <sup>+</sup> )	205
2.1.24.10. Potássio (K <sup>+</sup> )	206
2.1.24.11. Cloro (Cl <sup>-</sup> )	206
2.1.24.12. Cálcio total	207
2.1.24.13. Fósforo	207
2.1.24.14. Magnésio	207
2.1.24.15. Transaminase Oxalacética	208
2.1.24.16. Transaminase Pirúvica	208
2.1.24.17. Fosfatase Alcalina	209
2.1.24.18. Gama-Glutamil Transferase	209
2.1.24.19. Desidrogenase Láctica	209
2.1.24.20. Bilirrubina total	210
2.1.24.21. Ureia	210
2.1.24.22. Creatinina	211
2.1.24.23. Glicose	211
2.1.24.24. Proteínas Totais	211
2.1.24.25. Eletroforese das proteínas	212
2.1.24.25.1. Alfa 1 Globulina	212
2.1.24.25.2. Alfa 2 Globulina	212
2.1.24.25.3. Beta Globulina	213
2.1.24.25.4. Gama Globulina	213
2.1.24.25.5. Albumina	213
2.1.24.26. Proteína C reativa	214
2.1.24.27. Interleucina 6	214
2.1.24.28. 25- Hidroxivitamina D	215
2.1.24.29. Triiodotironina Livre	217
2.1.24.30. Tiroxina Total	217



2.1.24.31 Hormona tireoestimulante	217
2.1.24.32. Paratormona intacta	218
2.1.24.33. Osteocalcina	218
2.1.24.34. Creatinina urinária	219
2.1.24.35. Ferritina	219
2.1.24.36. Transferrina	219
2.1.24.37. N.Telepéptidos do Colagénio tipo I – NTX	220
2.1.25. “Rayney-MacDonald Nutritional Index” (RMNI)	220
2.1.26. Resultados da biópsia muscular (MO)	221
2.1.26.1. Estudo qualitativo	221
2.1.26.1.1. Disposição das fibras musculares	221
2.1.26.1.1.1 Atrofia	221
2.1.26.1.1.2. Predomínio de fibras	222
2.1.26.1.1.3. Fibras angulosas	225
2.1.26.1.1.4. Fibras arredondadas	226
2.1.26.1.2. Núcleos	227
2.1.26.1.2.1. Aumento do número de núcleos	227
2.1.26.1.2.2 Sacos de núcleos	228
2.1.26.1.2.3. Núcleos centralizados	229
2.1.26.3. Necrose	230
2.1.26.1.4. Fibrose	231
2.1.26.1.5. Infiltração adiposa	232
2.1.26.1.6. Fibras COX negativas	233
2.1.26.1.7. “Ragged red fibers”	236

2.1.26.1.8. Agregados	
hipercromáticos	237
2.1.26.1.9. Alterações da estrutura	
interna	238
2.1.26.1.9.1. Vacúolos	238
2.1.26.1.9.2. “Rimmed-vacuoles”	239
2.1.26.1.9.3. “Cores”	240
2.1.26.1.9.4. Depósitos	
intramiocelulares	241
2.1.26.1.9.5. Citoplasma granular	242
2.1.26.1.10. Infiltrado inflamatório	243
2.1.26.1.11. Vasos	244
2.1.26.1.11.1 Aumento do	
número de capilares	244
2.1.26.1.11.2 Alterações	245
2.1.26.1.12. Fosfatase ácida	246
2.1.26.1.12.1. Marcação	
intracelular	246
2.1.26.1.12.2. Marcação	
no interstício	247
2.1.26.1.13. Acumulação de glicogénio	249
2.1.26.1.14. Miofosforilase positiva	250
2.1.26.1.15. Lipofuscina	251
2.1.26.2. Estudo quantitativo	252
2.1.26.2.1. Número total de fibras	252
2.1.26.2.2. Número de fibras	
tipo 2	255
2.1.26.2.3. % de fibras tipo 2	256
2.1.26.2.4. Número de fibras tipo 1	257
2.1.26.2.5. % de fibras tipo 1	258
2.1.26.2.6. Média da área das fibras	
tipo 1	259

2.1.26.2.7. Média da área das fibras	
tipo 2	260
2.1.26.2.8. Média área total	261
2.1.27. Resultados da biópsia muscular (MET)	262
2.1.27.1. Morfometria	262
2.1.27.1.1. Comprimento do sarcômero	262
2.1.27.1.2. Comprimento da banda A	263
2.1.27.1.3. Distância ZM	263
2.1.27.2. Estudo qualitativo	264
2.1.27.2.1. Sarcolema	264
2.1.27.1.1 Enrugamento	264
2.1.27.1.2. Duplicação	
/espessamento da membrana	
/lâmina basal	266
2.1.27.1.3. Descolamento	
/disrupção/interrupção	
/perda da membrana plasmática	267
2.1.27.1.4. Caveolas anormais	267
2.1.27.2.2. Miofibrilhas e citosqueleto	269
2.1.27.2.2.1. Perda/disrupção	
/estiramento	269
2.1.27.2.2.2. Hipercontração	270
2.1.27.2.2.3. Fibras em anel	272
2.1.27.2.2.4 Cores e minicores	273
2.1.27.2.2.5. Corps filamentosos	
/corpos laminados/corpos	
citoplasmáticos	274
2.1.27.2.2.6. Alterações da linha Z	275
2.1.27.2.2.7. Perda da banda I	276
2.1.27.2.2.8. Perda da banda A	277
2.1.27.2.3. Núcleos	278
2.1.27.2.3.1 Localização	278

2.1.27.2.3.1.1. Periférica	278
2.1.27.2.3.1.2. Central	279
2.1.27.2.3.2 Alterações da forma /distribuição da cromatina /inclusões	280
2.1.27.2.4. Mitocôndrias	281
2.1.27.2.4.1 Localização	281
2.1.27.2.4.1.1. Junto à banda I	281
2.1.27.2.4.1.2. Nas zonas de perda de miofibrilhas e subsarcoplasmática	282
2.1.27.2.4.2. Número de mitocôndrias	283
2.1.27.2.4.3. Alterações (edema, forma, tamanho, cristas)	284
2.1.27.2.4.4. Inclusões /corpos densos/ glicogénio	286
2.1.27.2.5. Sistema de membranas (retículo sarcoplasmático + túbulos T)	287
2.1.27.2.5.1. Localização	287
2.1.27.2.5.1.1. Tríades na junção das bandas I/A	287
2.1.27.2.5.1.2. Tríades com Localização anómala	288
2.1.27.2.5.2. Alterações (edema, replicação, das tríades, estruturas em favo de mel, agregados tubulares)	289
2.1.27.2.6. Depósitos e partículas	290
2.1.27.2.6.1. Glicogénio	290
2.1.27.2.6.2. Lípidos	292
2.1.27.2.6.3. Lipofuscina	294

2.1.27.2.6.4. Outros	296
2.1.28. Resultados da biópsia óssea	297
2.1.28.1. Área total	297
2.1.28.2. Área trabecular	298
2.1.28.3. Área osteoide	298
2.1.28.4. Superfície trabecular	300
2.1.28.5. Superfície osteoblástica	301
2.1.28.6. Superfície osteoclástica	302
2.1.28.7. Volume ósseo (%)	303
2.1.28.8. Volume osteoide (%)	304
2.1.28.9. Superfície osteoblástica (%)	305
2.1.28.10. Superfície osteoclástica (%)	306
2.2. Resultados da 2ª fase do estudo – acompanhamento do grupo das FEPP	307
2.2.1. Exame radiográfico	307
2.2.2. Complicações	308
2.2.3. Novos internamentos	309
2.2.4. Novas quedas	309
2.2.5. Novas fraturas	309
2.2.6. Escala de VAS	310
2.2.7. Escala de Parker e Palmer	310
2.2.8. Escala de Katz	314
2.2.9. Escala de Barthel	317
2.2.10. SPPB	320
2.2.11. Teste “up and go”	321
2.2.12. Influência da FEPP na institucionalização dos doentes	322
2.2.13. Mortalidade	322
2.3. Resumo dos resultados	323
3. Discussão	325
3.1. Discussão dos resultados da 1ª fase do estudo	325
3.2. Discussão dos resultados da 2ª fase do estudo	362
3.3. Influência das FEPP na institucionalização dos doentes	366

3.4. Mortalidade	366
3.5. Limitações do estudo	367
4. Conclusões	369
<b>V. Bibliografia</b>	375
<b>VI. Anexos</b>	479
Anexo 1 – Índice de Massa Corporal (IMC)	481
Anexo 2 – Escala ASA – “American Society of Anesthesiology”	483
Anexo 3 – Índice de Comorbilidades de Charlson (ICC)	485
Anexo 4 - Escala de mobilidade de Palmer e Parker	487
Anexo 5 - Escala de Katz	489
Anexo 6 - Escala de Barthel	491
Anexo 7 - Índice de Singh	493
Anexo 8 - Protocolo da realização do DEXA	497
Anexo 9 - Protocolo de avaliação da força de preensão	499
Anexo 10 - Protocolo da “Bioelectrical Impedance Analysis” (BIA)	501
Anexo 11 - Protocolo de colheita da biópsia muscular do médio glúteo e biópsia óssea da crista ilíaca	505
Anexo 12 - Protocolo de processamento e análise da biópsia muscular	513
Anexo 13 - Protocolo de processamento e análise da amostra de músculo para Microscopia Eletrónica de Transmissão (MET)	521
Anexo 14 - Protocolo processamento da biópsia óssea	525
Anexo 15 - Protocolo do teste “Short Physical Performance Battery – SPPB”	531
Anexo 16 - Protocolo do teste “timed up and go”	541

## Índice de Figuras

<i>Figura 1: A- Fratura da extremidade proximal do úmero. B – Fratura da extremidade distal dos ossos do antebraço. C – Fraturas dos corpos vertebrais. D – Fratura da extremidade proximal do fémur</i>	8
<i>Figura 2: Estatística do Hospital Fernando Fonseca. Dos 466 doentes com FEPP com idade ≥ 65 anos tratados neste hospital em 2015, 26% eram homens.</i>	9
<i>Figura 3: Falência de Material de osteossíntese em fratura instável.</i>	10
<i>Figura 4: Estima-se que só 15% dos doentes que sofrem uma fratura da extremidade proximal do fémur recuperem a capacidade funcional prévia. 40% ficam com uma incapacidade grave e 20 a 30% morrem no primeiro ano após a fratura (O Johnell &amp; Kanis, 2006).</i>	11
<i>Figura 5: Fraturas da extremidade proximal do fémur - Estatística Hospital Fernando Fonseca em 2006-2009.</i>	12
<i>Figura 6: Evolução do número de FEPP entre 1996 -2016 no Hospital Fernando Fonseca.</i>	12
<i>Figura 7: Incidência de novas fraturas após fratura da extremidade proximal do fémur (Colón-Emeric et al., 2003).</i>	13
<i>Figura 8: Incidência anual das FEPP na mulher por 100.000 e país com codificação por cor (J. A. Kanis et al., 2012).</i>	22
<i>Figura 9: Distribuição mundial dos índices de FEPP no homem nos países onde as estimativas estão disponíveis. Os países são codificados por cores, vermelha (incidência anual&gt; 150 / 100.000), laranja (100-150 / 100.000) ou verde (&lt;100 / 100.000) (J. A. Kanis et al., 2012).</i>	23
<i>Figura 10: Distribuição mundial dos índices de FEPP na mulher nos países onde as estimativas estão disponíveis. Os países são codificados por cores, vermelha (incidência anual&gt; 300 / 100.000), laranja (200-300 / 100.000) ou verde (&lt;200-100 / 100.000) (J. A. Kanis et al., 2012).</i>	24
<i>Figura 11: Distribuição mundial dos índices de FEPP no homem e na mulher nos países onde as estimativas estão disponíveis. Os países são codificados por cores, vermelha (incidência anual&gt; 250 / 100.000), laranja (150-250 / 100.000) ou verde (&lt;150 / 100.000) (J. A. Kanis et al., 2012).</i>	25
<i>Figura 12: Distribuição geográfica a nível nacional das taxas de incidência padronizadas por idade ajustada pelo método EB (De Pina et al., 2008).</i>	26
<i>Figura 13: aglomerados espaciais de taxas de incidência padronizada por idade por município (De Pina et al., 2008).</i>	27
<i>Figura 14: Distribuição geográfica da razão mulher/homem das taxas de incidência das FEPP (De Pina et al., 2008).</i>	28
<i>Figura 15: Evolução do número de FEPP entre 1997-2015 (estatística do hospital Fernando Fonseca).</i>	30
<i>Figura 16: Evolução do número de FEPP entre 2006-2015 por género (estatística do hospital Fernando Fonseca).</i>	30
<i>Figura 17: Evolução da média de idades por género entre 2006-2015 (estatística do hospital Fernando Fonseca).</i>	31
<i>Figura 18: Evolução do número de FEPP por tipo de fratura entre 2006-2015.</i>	31
<i>Figura 19: Classificação de Garden.</i>	34
<i>Figura 20: Classificação de Pawels.</i>	35
<i>Figura 21: Classificação AO para as fraturas colo do fémur.</i>	36
<i>Figura 22: Classificação de Evans.</i>	37
<i>Figura 23: Classificação AO/ASIF para as fraturas trocantéricas.</i>	38
<i>Figura 24: Classificação de Fielding.</i>	39
<i>Figura 25: Classificação de Seinsheimer.</i>	40
<i>Figura 26: Classificação de Russell Taylor.</i>	41
<i>Figura 27: Classificação AO das fraturas subtrocantéricas</i>	41
<i>Figura 28: Fatores de risco para FEPP</i>	47
<i>Figura 29: População mundial, 1950-2100 em função de diferentes projeções e variantes.</i>	52
<i>Figura 30: Percentagem da população portuguesa com idade ≥ 65 anos.</i>	55
<i>Figura 31: Relação homens/mulheres da população portuguesa com idade ≥ 65 anos.</i>	55
<i>Figura 32: Prevalência das quedas segundo a idade (Malasana, Brignole, Daccarett, Sherwood, &amp; Hamdan, 2011)</i>	62

Figura 33: As quedas resultam da interação entre fatores intrínsecos (individuais) e extrínsecos (ambientais). * Fatores que podem ser modificados com intervenção. Adaptado (Phelan, Mahoney, Voit, & Stevens, 2015).	69
Figura 34: Algoritmo para rastreio de quedas, avaliação do doente e intervenção. Adaptado da sociedade de geriatria americana e britânica para a prevenção de quedas (Drootin, 2011).	72
Figura 35: Fotografia de microscopia eletrónica de transmissão. Observam-se duas fibras musculares. É visível a organização das miofibrilhas em sarcómeros. Na Fibra muscular em posição súpero-direita é visível um núcleo localizado à periferia. No espaço intercelular identifica-se um tecido conjuntivo (endomísio) no qual se encontra um capilar (X2.500).	81
Figura 36: Percurso dos doentes com Fratura da Extremidade Proximal do Fémur e Coxartrose.	148
Figura 37: Percurso dos doentes com FEPP (Grupo A) e do Grupo de Controlo (Grupo B) incluídos no estudo.	149
Figura 38: Histograma da distribuição das idades. F –Fraturas da extremidade proximal fémur. OA – Osteoartrose da anca.	158
Figura 39: Gráfico da distribuição por género e por grupo.	159
Figura 40: Gráfico da distribuição do peso. F- fraturas da extremidade proximal do fémur. OA – osteoartrose da anca	160
Figura 41: Gráfico da distribuição por altura. F- fraturas da extremidade proximal do fémur. OA – osteoartrose da anca.	161
Figura 42: Gráfico da distribuição IMC. F- fraturas da extremidade proximal do fémur. OA – osteoartrose da anca.	162
Figura 43: Gráfico da distribuição dos doentes com e sem queda no último ano por grupo.	163
Figura 44: Doentes avaliados pelo número de quedas que tiveram no último ano e por grupo.	164
Figura 45: Gráfico. Fraturas prévias. Distribuição por grupo.	165
Figura 46: Gráfico. História de FEPP nos pais. Distribuição por grupo.	166
Figura 47: Gráfico do risco de fratura maior. Probabilidade em % de fratura a 10 anos. F –Fraturas da extremidade proximal fémur. OA – Osteoartrose da anca.	167
Figura 48: Gráfico do risco de FEPP. Probabilidade em % de fratura a 10 anos. F- fratura da extremidade proximal do fémur. OA- osteoartrose da anca.	168
Figura 49: Escala ASA. Gráfico da distribuição dos valores 2 e 3 por grupo. F –Fraturas da extremidade proximal fémur. OA – Osteoartrose da anca.	176
Figura 50: Gráfico dos valores do índice de Charlson por grupo. F- fraturas da extremidade proximal do fémur. OA- osteoartrose da anca.	177
Figura 51: Gráfico dos valores do índice de Charlson por grupo e género.	178
Figura 52: Gráfico da distribuição do nível de dependência por grupo (escala de Katz).	181
Figura 53: Gráfico da distribuição do nível de dependência por grupo (escala de Barthel).	182
Figura 54: Percentagens de doentes em cada grupo segundo os critérios da OMS para os valores obtidos por DEXA.	185
Figura 55: Distribuição dos doentes com FEPP pelos diferentes graus do índice de Singh.	187
Figura 56: FEPP, gráfico da distribuição dos doentes pela altura do dia em que ocorreu a fratura.	188
Figura 57: Gráfico do intervalo de tempo entre a fratura e a cirurgia.	188
Figura 58: Gráfico da distribuição das FEPP em função do lado atingido.	189
Figura 59: Gráfico da distribuição dos diferentes tipos de FEPP.	190
Figura 60: Gráfico da classificação AO dos doentes com FEPP.	191
Figura 61 : Gráfico da distribuição dos diferentes procedimentos realizados nos doentes com FEPP.	191
Figura 62: Gráfico da distribuição da força de preensão por grupo. F- fraturas da extremidade proximal do fémur. OA – osteoartrose da anca.	194
Figura 63: Gráfico da distribuição da força de preensão por género e grupo.	195
Figura 64: Gráfico da percentagem de doentes com força de preensão reduzida e normal por grupo de estudo.	196
Figura 65: Gráfico das percentagens do índice de massa muscular reduzida e normal por grupo de estudo.	200
Figura 66: Gráfico das percentagens de doentes com e sem sarcopenia, por grupo de estudo (critérios do EWGSOP).	201
Figura 67: Doentes com FEPP e sarcopenia. Percentagem por género.	202
Figura 68: Distribuição dos valores da 25(OH)Vit.D (ng/mL) no total de doentes (grupo FEPP e grupo OA).	215



Figura 69: Gráfico da distribuição dos valores 25(OH)Vit.D (ng/mL) por grupo. F- fraturas da extremidade proximal do fêmur. OA- osteoartrose.	216
Figura 70: Histograma – Atrofia fibras musculares. F- fratura da extremidade proximal do fêmur. OA- osteoartrose da anca. 1- sem atrofia. 2- atrofia de predomínio tipo 2. 3- atrofia de predomínio tipo 1. 4- atrofia sem predomínio tipo 1 ou 2.	223
Figura 71: Histograma - Predomínio de fibras. F- fratura da extremidade proximal do fêmur. OA- osteoartrose da anca. 1- predomínio de fibras tipo 1. 2- predomínio de fibras tipo 2. 3- sem predomínio.	224
Figura 72: Histograma - Fibras angulosas. F- fratura da extremidade proximal do fêmur. OA- osteoartrose da anca. 0- ausência de fibras angulosas. 1- presença de fibras angulosas.	225
Figura 73: Histograma – fibras arredondadas. F- fratura da extremidade proximal do fêmur. OA- osteoartrose da anca. 0- ausência de fibras arredondadas. 1- presença de fibras arredondadas.	226
Figura 74: Histograma - Aumento do número de núcleos. F- fratura da extremidade proximal do fêmur. OA- osteoartrose da anca. 0- ausência aumento do número de núcleos. 1- presença de aumento do número de núcleos.	227
Figura 75: Histograma - Sacos de núcleos. F- fratura da extremidade proximal do fêmur. OA- osteoartrose da anca. 0- ausência de sacos de núcleos. 1- presença de sacos de núcleos.	228
Figura 76: Histograma - Núcleos centralizados. F- fratura da extremidade proximal do fêmur. OA- osteoartrose da anca. 0- ausência de núcleos centralizados. 1- presença de núcleos centralizados.	229
Figura 77: Histograma - Necrose. F- fratura da extremidade proximal do fêmur. OA- osteoartrose da anca. 0- ausência de necrose. 1- presença de necrose.	230
Figura 78: Histograma – Fibrose. F- fratura da extremidade proximal do fêmur. OA- osteoartrose da anca. 0- ausência de fibrose. 1- presença de fibrose.	231
Figura 79: Histograma – Infiltração adiposa. F- fratura da extremidade proximal do fêmur. OA- osteoartrose da anca. 0- ausência de infiltração adiposa. 1- presença de infiltração adiposa.	232
Figura 80: Histograma – Fibras COX negativas. F- fratura da extremidade proximal do fêmur. OA- osteoartrose da anca. 0- ausência de fibras COX negativas. 1- presença de fibras COX negativas.	233
Figura 81: Gráfico da distribuição de fibras COX negativas por grupo. F- fratura da extremidade proximal do fêmur. OA- osteoartrose da anca.	234
Figura 82: Imagem histológica do músculo médio glúteo. Doente número 9 do grupo das FEFP. As fibras COX negativas são identificadas pela sua coloração azulada. (COX-SDH 400X)	235
Figura 83: Histograma – “Ragged red fibers”. F- fratura da extremidade proximal do fêmur. OA - osteoartrose da anca. 0- ausência de “Ragged red fibers”. 1- presença de “Ragged red fibers”.	236
Figura 84: Histograma – Agregados hipercromáticos. F- fratura da extremidade proximal do fêmur. OA - osteoartrose da anca. 0- ausência de agregados hipercromáticos. 1- presença de agregados hipercromáticos.	237
Figura 85: Histograma – Vacúolos. F- fratura da extremidade proximal do fêmur. OA - osteoartrose da anca. 0- ausência de vacúolos. 1- presença de vacúolos.	238
Figura 86: Histograma - “Rimmed-vacuoles”. F- fratura da extremidade proximal do fêmur. OA- osteoartrose da anca. 0- ausência de “Rimmed-vacuoles”. 1- presença de “Rimmed-vacuoles”.	239
Figura 87: Histograma - “Cores”. F- fratura da extremidade proximal do fêmur. OA - osteoartrose da anca. 0- ausência de “Cores”. 1- presença de “Cores”.	240
Figura 88: Histograma – Depósitos intramiocelulares. F- fratura da extremidade proximal do fêmur. OA - osteoartrose da anca. 0- ausência de depósitos intramiocelulares. 1- presença de depósitos intramiocelulares.	241
Figura 89: Histograma – Citoplasma granular. F- fratura da extremidade proximal do fêmur. OA - osteoartrose da anca. 0- ausência de citoplasma granular 1- presença de citoplasma granular.	242
Figura 90: Histograma – Infiltrado inflamatório. F- fratura da extremidade proximal do fêmur. OA- osteoartrose da anca. 0- ausência de infiltrado inflamatório 1- presença de infiltrado inflamatório.	243
Figura 91: Histograma – Aumento do número de capilares. F- fratura da extremidade proximal do fêmur. OA- osteoartrose da anca. 0- ausência de aumento do número de capilares 1- presença de aumento do número de capilares.	244
Figura 92: Alterações vasculares. F- fratura da extremidade proximal do fêmur. OA- osteoartrose da anca. 0- ausência de alterações vasculares 1- presença de alterações vasculares.	245
Figura 93: Fosfatase ácida – marcação intracelular. F- fratura da extremidade proximal do fêmur. OA- osteoartrose da anca. 0- ausência de marcação 1- presença de marcação.	247
Figura 94: Fosfatase ácida – marcação intersticial. F- fratura da extremidade proximal do fêmur. OA- osteoartrose da anca. 0- ausência de marcação 1- presença de marcação.	248

<i>Figura 95: Imagem histológica do músculo médio glúteo. Doente 12 do grupo da OA. É visível a marcação para a Fosfatase ácida no interior das fibras musculares, mas também no interstício (Fosfatase Ácida 400X).</i>	249
<i>Figura 96: Histograma- Acumulação de glicogénio. F- fratura da extremidade proximal do fémur. OA- osteoartrose da anca. 0- ausência de marcação 1- presença de marcação.</i>	250
<i>Figura 97: Histograma – Miofosforilase positiva. F- fratura da extremidade proximal do fémur. OA- osteoartrose da anca. 0- ausência de marcação 1- presença de marcação.</i>	251
<i>Figura 98: Histograma – Lipofuscina. F- fratura da extremidade proximal do fémur. OA- osteoartrose da anca. 0- ausência de marcação 1- presença de marcação.</i>	252
<i>Figura 99: Gráfico da distribuição do número total de fibras por grupo. F- fratura da extremidade proximal do fémur. OA- osteoartrose da anca.</i>	253
<i>Figura 100: Imagem de microscopia de fluorescência. Músculo médio glúteo, doente 24 do grupo da OA. O verde corresponde à marcação com o anticorpo anti-laminina. O vermelho corresponde à marcação pelo anticorpo anti-cadeia pesada II da miosina (Imunofluorencência 100X)</i>	254
<i>Figura 101: Gráfico da distribuição do número de fibras tipo 2 por grupo. F- fratura da extremidade proximal do fémur. OA- osteoartrose da anca.</i>	255
<i>Figura 102: Gráfico da distribuição da % de fibras tipo 2 por grupo. F- fratura da extremidade proximal do fémur. OA- osteoartrose da anca</i>	256
<i>Figura 103: Gráfico da distribuição do número de fibras tipo 1 por grupo. F- fratura da extremidade proximal do fémur. OA- osteoartrose da anca.</i>	257
<i>Figura 104: Gráfico da distribuição da % de fibras tipo 1 por grupo. F- fratura da extremidade proximal do fémur. OA- osteoartrose da anca.</i>	258
<i>Figura 105: Gráfico da distribuição da média da área das fibras tipo1 por grupo. F- fratura da extremidade proximal do fémur. OA- osteoartrose da anca.</i>	259
<i>Figura 106: Gráfico da distribuição da média da área total por grupo. F- fratura da extremidade proximal do fémur. OA- osteoartrose da anca.</i>	261
<i>Figura 107: Imagem de microscopia electrónica de transmissão. Músculo médio glúteo, doente 34 do grupo das FEPP. Observa-se a organização dos miofilamentos em sarcómeros.</i>	264
<i>Figura 108: Imagem de microscopia electrónica de transmissão. Fibra muscular do músculo médio glúteo, doente 22 do grupo das FEPP. A seta evidencia a presença de intenso enrugamento do sarcolema (X2500).</i>	265
<i>Figura 109: Imagem de microscopia electrónica de transmissão. Fibra muscular do músculo médio glúteo, doente 12 do grupo das FEPP. É visível o descolamento com duplicação da membrana celular.</i>	267
<i>Figura 110: Imagem de microscopia electrónica de transmissão. Fibra muscular do músculo médio glúteo, doente 31 do grupo das FEPP. É visível a perda de miofibrilhas com a consequente perda da normal arquitetura dos sarcómeros (X2500).</i>	270
<i>Figura 111: Imagem de microscopia electrónica de transmissão. Fibra muscular do músculo médio glúteo, doente 27 do grupo da OA. É visível o encurtamento da distancia entre as linhas Z, resultado do deslizamento das miofibrilhas de actina sobre as de miosina, com consequente hipercontração (X5000).</i>	271
<i>Figura 112: Imagem de microscopia electrónica de transmissão. Fibra em anel. Fibra muscular do músculo médio glúteo, doente 7 do grupo da OA. É visível que as miofibrilhas centrais (**) aparecem em corte longitudinal enquanto as periféricas (*) são visualizadas em corte oblíquo (X2500).</i>	272
<i>Figura 113: Imagem de microscopia electrónica de transmissão. Fibra muscular do músculo médio glúteo, doente 3 do grupo das FEPP. A seta indica a presença de um minicore (X5000)</i>	273
<i>Figura 114: Imagem de microscopia electrónica de transmissão. Fibra muscular do músculo médio glúteo, doente 5 do grupo das FEPP. As setas indicam a presença de corpos filamentosos (X2500)</i>	274
<i>Figura 115: Imagem de microscopia electrónica de transmissão. Fibra muscular do músculo médio glúteo, doente 40 do grupo das FEPP. A seta indica as alterações da linha Z (X5000).</i>	276
<i>Figura 116: Imagem de microscopia electrónica de transmissão. Fibra muscular do músculo médio glúteo, doente 37 do grupo da OA. É visível a perda da organização dos sarcómeros devido ao desaparecimento da banda A (X5000).</i>	277
<i>Figura 117: Fotografia de microscopia electrónica de transmissão. Fibras musculares do músculo médio glúteo, doente 23 do grupo da OA. Na Fibra muscular em posição súpero-direita é visível um núcleo localizado à periferia. (X2.500).</i>	278
<i>Figura 118: Fotografia de microscopia electrónica de transmissão. Fibra muscular do músculo médio glúteo, doente 25 do grupo das FEPP. Observa-se um núcleo em posição central (X2500).</i>	279

Figura 119: Fotografia de microscopia eletrónica de transmissão. Fibra muscular do músculo médio glúteo, doente 25 do grupo da OA. *Mitocôndrias com localização junto à banda I (X2500).	281
Figura 120: Fotografia de microscopia eletrónica de transmissão. Fibra muscular do músculo médio glúteo, doente 21 do grupo da OA. A seta indica as mitocôndrias com localização subsarcoplasmática (X2500).	283
Figura 121: Gráfico da distribuição dos doentes com número de mitocôndrias normal e reduzido por grupo.	284
Figura 122: Fotografia de microscopia eletrónica de transmissão. Fibra muscular do músculo médio glúteo, doente 43 do grupo das FEPP. Os círculos identificam mitocôndrias com edema (X5000).	285
Figura 123: Fotografia de microscopia eletrónica de transmissão. Fibra muscular do músculo médio glúteo, doente 20 do grupo das FEPP. O círculo identifica a presença de glicogénio nas mitocôndrias (X5000).	287
Figura 124: Fotografia de microscopia eletrónica de transmissão. Fibra muscular do músculo médio glúteo, doente 20 do grupo das FEPP. O círculo identifica a presença de tríades (X5000).	288
Figura 125: Fotografia de microscopia eletrónica de transmissão. Fibra muscular do músculo médio glúteo, doente 20 do grupo das FEPP. O círculo identifica a presença de edema das tríades (X2500).	290
Figura 126: Fotografia de microscopia eletrónica de transmissão. Fibra muscular do músculo médio glúteo, doente 15 do grupo das FEPP. O * identifica a presença de depósitos de glicogénio (X2500).	291
Figura 127: Gráfico da distribuição dos doentes em função da intensidade dos depósitos de lípidos e por grupo.	293
Figura 128: Fotografia de microscopia eletrónica de transmissão. Fibra muscular do músculo médio glúteo, doente 9 do grupo das FEPP. A seta identifica a presença de depósitos de lípidos (X2500).	293
Figura 129: Fotografia de microscopia eletrónica de transmissão. Fibra muscular do músculo médio glúteo, doente 9 do grupo das FEPP. As setas identificam a presença de depósitos de lípidos complexos (X5000).	294
Figura 130: Fotografia de microscopia eletrónica de transmissão. Fibra muscular do músculo médio glúteo, doente 45 do grupo das FEPP. A seta identifica a presença de depósitos de lipofusina (X2500).	295
Figura 131: Gráfico da distribuição da área osteoide por grupo. F- fratura da extremidade proximal do fémur. OA- osteoartrose da anca.	299
Figura 132: Imagem histológica de osso. Doente 36 do grupo das FEPP. Seta larga identifica espícula óssea (osso mineralizado) as setas pequenas identificam tecido osteoide (Von Kossa, X100)	300
Figura 133: Imagem histológica de osso. Doente 5 do grupo das FEPP. Raras trabéculas ósseas que assumem o aspecto característico de caracteres chineses típicos da osteoporose (Von Kossa, X400).	301
Figura 134: Imagem histológica de osso. Doente 20 do grupo OA. A seta pequena assinala a presença de osteoblastos. A seta grande localiza a presença de um osteócito. O asterisco localiza osso mineralizado (Tricrómico, 1000X)	302
Figura 135: Imagem histológica de osso. Doente 47 do grupo das FEPP. A seta identifica um osteoclasto. O asterisco localiza osso mineralizado (TRAP, X400).	303
Figura 136: Gráfico da distribuição do volume osteoide (%) por grupo. F- fraturas da extremidade proximal do fémur. OA- osteoartrose da anca.	304
Figura 137: Imagem histológica de osso. Doente 3 do grupo das FEPP. Observa-se a presença de osso mineralizado sem a presença de osteoblastos à sua superfície (Fosfatase Alcalina, X400).	305
Figura 138: Distribuição das trabéculas ósseas ao nível da extremidade proximal do fémur	494
Figura 139: Índice de Singh (Singh et al., 1970)	495
Figura 140: Avaliação da força de preensão com dinamómetro de Jamar.	500
Figura 141: Aparelho de análise de Bioimpedância elétrica Maltron® modelo BF-906	504
Figura 142: Incisão cutânea para a colheita da biópsia muscular e óssea.	508
Figura 143: Colheita da biópsia muscular com a pinça goiva biarticulada Jansen 17,5 cm, reta com 3 mm	509
Figura 144: Fragmentos da biópsia do músculo médio glúteo.	510
Figura 145: Trocar de Bordier.	511
Figura 146: Fragmento ósseo da biópsia transilfaca.	512
Figura 147: Grelha de avaliação para observação do músculo em MO.	519
Figura 148: Grelha de avaliação para as observações em ME.	523

<i>Figura 149: Área trabecular.</i>	527
<i>Figura 150: Área de osteoide.</i>	528
<i>Figura 151: Superfície osteoblástica.</i>	528
<i>Figura 152: Superfície osteoclástica.</i>	529
<i>Figura 153: Teste do equilíbrio. Posição com um pé à frente do outro.</i>	536
<i>Figura 154: Teste de levante da cadeira</i>	537
<i>Figura 155: Teste “timed up and go”</i>	542

## Índice de Tabelas

<i>Tabela 1: Classificação e codificação por cor para a incidência anual das FEPP (/100.000) por sexo e valor total. São ainda apresentadas categorias adicionais em função dos índices de probabilidade de fratura maior a 10 anos (J. A. Kanis et al., 2012).</i>	21
<i>Tabela 2: Causas mais frequentes de queda (J. Jensen, Nyberg, Gustafson, &amp; Lundin-Olsson, 2003a)</i>	65
<i>Tabela 3: Fatores de risco para queda mais frequentes. Adaptado (J. Jensen, Nyberg, Gustafson, &amp; Lundin-Olsson, 2003b). Risco relativo – estudos prospetivos, Taxa de probabilidade - estudos retrospectivos.</i>	66
<i>Tabela 4: Alterações fisiológicas relacionadas com o envelhecimento (Mayor, 2004).</i>	67
<i>Tabela 5: Exemplos de perigos ambientais que aumentam o risco de queda.</i>	67
<i>Tabela 6: Condições patológicas que predispõem a quedas (Mayor, 2004).</i>	68
<i>Tabela 7: Medicamentos e risco de queda. Dados provenientes de uma meta-análise.(Woolcott et al., 2009)</i>	73
<i>Tabela 8: Medição da massa muscular, força e desempenho físico em investigação e na pratica clínica. Segundo Cruz-Jentoft et al (2010).</i>	97
<i>Tabela 9: Diagnostico de sarcopenia. Variáveis mensuráveis e pontos de corte. Segundo Cruz-Jentoft et al (2010)</i>	113
<i>Tabela 10: Idade. Análise estatística por grupo.</i>	158
<i>Tabela 11: Distribuição por género, percentagens por grupo.</i>	159
<i>Tabela 12 : Peso. Análise estatística por grupo.</i>	160
<i>Tabela 13: Altura. Análise estatística por grupo.</i>	161
<i>Tabela 14: Índice de Massa Corporal. Análise estatística por grupo.</i>	162
<i>Tabela 15: Quedas no último ano, percentagens por grupo.</i>	163
<i>Tabela 16: Risco de fratura maior. Probabilidade em % de fratura a 10 anos. Análise estatística por grupo.</i>	167
<i>Tabela 17: Risco de FEPP. Probabilidade em % de fratura a 10 anos. Análise estatística por grupo.</i>	168
<i>Tabela 18: Hábitos medicamentosos. Medicamentos com ação sobre o osso, percentagens por grupo.</i>	169
<i>Tabela 19: Hábitos medicamentosos. Antiagregantes plaquetários, percentagens por grupo.</i>	170
<i>Tabela 20: Hábitos medicamentosos. Anticoagulantes, percentagens por grupo.</i>	170
<i>Tabela 21: Hábitos medicamentosos. Anti-hipertensores, percentagens por grupo.</i>	171
<i>Tabela 22: Hábitos medicamentosos. Antiarrítmicos, percentagens por grupo.</i>	171
<i>Tabela 23: Hábitos medicamentosos. Cardiotónicos e vasodilatadores,</i>	172
<i>Tabela 24: Hábitos medicamentosos. Antidiabéticos orais, percentagens por grupo.</i>	172
<i>Tabela 25: Hábitos medicamentosos. Antidepressivos, percentagens por grupo.</i>	173
<i>Tabela 26: Hábitos medicamentosos. Ansiolíticos, sedativos e hipnóticos, percentagens por grupo.</i>	173
<i>Tabela 27: Hábitos medicamentosos. Outros medicamentos, percentagens por grupo.</i>	174
<i>Tabela 28: Hábitos tabágicos, percentagens por grupo.</i>	174
<i>Tabela 29: Hábitos alcoólicos, percentagens por grupo.</i>	175
<i>Tabela 30: Escala ASA, percentagens por grupo.</i>	175
<i>Tabela 31 : Número de comorbilidades, percentagens por grupo.</i>	177
<i>Tabela 32: Escala de Parker e Palmer, distribuição por valor e grupo.</i>	179
<i>Tabela 33: Escala de Katz, distribuição por valor e grupo.</i>	180
<i>Tabela 34: Escala de Barthel, distribuição por valor e grupo.</i>	181
<i>Tabela 35: DEXA. Análise dos valores médios por grupo.</i>	183
<i>Tabela 36: Valores da análise por DEXA, testes estatísticos e valores de p referentes à diferença entre os grupos.</i>	183
<i>Tabela 37: Coeficiente de Sperman entre T lombar, trocantérico, do colo, fémur total e punho. _</i>	184
<i>Tabela 38: Distribuição dos doentes por grupo em função dos critérios da OMS para osteopenia e osteoporose.</i>	185
<i>Tabela 39: Índice de Singh no grupo FEPP. Distribuição e percentagens pelos diferentes graus. _</i>	186
<i>Tabela 40: Percentagens dos diferentes tipos de fratura.</i>	189
<i>Tabela 41: Distribuição dos doentes com FEPP segundo a classificação AO.</i>	190
<i>Tabela 42: Duração do tempo do procedimento. Análise estatística.</i>	192

Tabela 43: Complicações intraoperatórias, distribuição e percentagens por grupo.	193
Tabela 44: Força de preensão. Análise estatística por grupo.	193
Tabela 45: Força de preensão. Análise estatística por género.	194
Tabela 46: Força de preensão por grupo segundo os critérios de Fried et al (2001)	195
Tabela 47: Bioimpedância. Análise estatística da % massa gorda por grupo.	197
Tabela 48: Bioimpedância. Análise estatística da % massa magra por grupo.	197
Tabela 49: Bioimpedância. Análise estatística dos Kg massa gorda por grupo.	197
Tabela 50: Bioimpedância. Análise estatística dos Kg massa magra por grupo.	198
Tabela 51: Bioimpedância. Análise estatística dos Kg massa muscular por grupo.	198
Tabela 52: Bioimpedância. Análise estatística do Índice de massa muscular (Kg/m <sup>2</sup> ) por grupo.	199
Tabela 53: Índice massa muscular (critérios de Jassen et al. 2004), percentagens por grupo de estudo.	199
Tabela 54: Sarcopenia, percentagens por grupo.	201
Tabela 55: Hemoglobina (g/dL). Análise estatística por grupo.	202
Tabela 56: Hematócrito (%). Análise estatística por grupo.	203
Tabela 57: Volume globular médio (fL). Análise estatística por grupo.	203
Tabela 58: Leucócitos (n <sup>o</sup> / µL). Análise estatística por grupo.	204
Tabela 59: Plaquetas (n <sup>o</sup> / µL). Análise estatística por grupo.	204
Tabela 60: Velocidade de Sedimentação (mm). Análise estatística por grupo.	204
Tabela 61: INR. Análise estatística por grupo.	205
Tabela 62: APTT (seg.). Análise estatística por grupo.	205
Tabela 63: Sódio (mmol/L). Análise estatística por grupo.	206
Tabela 64: Potássio (mmol/L). Análise estatística por grupo.	206
Tabela 65: Cloro (mmol/L). Análise estatística por grupo.	206
Tabela 66: Cálcio total (mg/dL). Análise estatística por grupo.	207
Tabela 67: Fósforo (mg/dL). Análise estatística por grupo.	207
Tabela 68: Magnésio (mg/dL). Análise estatística por grupo.	208
Tabela 69: Transaminase oxalacética (U/L). Análise estatística por grupo.	208
Tabela 70: Transaminase pirúvica (U/L). Análise estatística por grupo.	208
Tabela 71: Fosfatase alcalina (U/L). Análise estatística por grupo.	209
Tabela 72: Gama-glutamil transferase (U/L). Análise estatística por grupo.	209
Tabela 73: Desidrogenase láctica (U/L). Análise estatística por grupo.	210
Tabela 74: Bilirrubina total (mg/dL). Análise estatística por grupo.	210
Tabela 75: Ureia (mg/dL). Análise estatística por grupo.	210
Tabela 76: Creatinina (mg/dL). Análise estatística por grupo.	211
Tabela 77: Glicose (mg/dL). Análise estatística por grupo.	211
Tabela 78: Proteínas totais (g/dL). Análise estatística por grupo.	212
Tabela 79: Alfa 1 globulina (g/dL). Análise estatística por grupo.	212
Tabela 80: Alfa 2 Globulina (g/dL). Análise estatística por grupo.	212
Tabela 81: Beta globulina (g/dL). Análise estatística por grupo.	213
Tabela 82: Gama globulina (g/dL). Análise estatística por grupos.	213
Tabela 83: Albumina (g/dL). Análise estatística por grupo.	214
Tabela 84: Proteína C reativa (mg/dL). Análise estatística por grupo.	214
Tabela 85: Interleucina 6 (pg/mL). Análise estatística por grupo.	214
Tabela 86: 25(OH)Vit.D. Classificação em função do nível serológico, por grupo.	216
Tabela 87: Triiodotironina livre (pg/mL). Análise estatística por grupo.	217
Tabela 88: Tiroxina total (µg/dL). Análise estatística por grupo.	217
Tabela 89: Hormona tireoestimulante (mUI/L). Análise estatística por grupo.	218
Tabela 90: Paratormona intacta (pg/mL). Análise estatística por grupo.	218
Tabela 91: Osteocalcina (µg/L). Análise estatística por grupo.	218
Tabela 92: Creatinina urinária (mg/dL). Análise estatística por grupo.	219
Tabela 93: Ferritina (ng/mL). Análise estatística por grupo.	219
Tabela 94: Transferrina (mg/dL). Análise estatística por grupo.	220
Tabela 95: NTX (nM Bce/mM creat). Análise estatística por grupo.	220
Tabela 96: RMNI. Análise estatística por grupo.	220
Tabela 97: Percentagem de doentes com e sem desnutrição, por grupo de estudo. ≤ 0 – desnutrição. >0 sem desnutrição.	221
Tabela 98: Atrofia fibras musculares. Percentagem por grupo e tipo de atrofia.	222
Tabela 99: Predomínio de fibras. Percentagens por grupo e tipo de predomínio.	224

Tabela 100: Fibras angulosas. Percentagens em função do grupo e presença ou ausência de fibras angulosas.	225
Tabela 101: Fibras arredondadas. Percentagens em função do grupo e presença ou ausência de fibras arredondadas.	226
Tabela 102: Aumento do número de núcleos. Percentagens em função do grupo e presença ou ausência do aumento do número de núcleos.	228
Tabela 103: Sacos de núcleos. Percentagens em função do grupo e presença ou ausência de sacos de núcleos.	229
Tabela 104: Núcleos centralizados. Percentagens em função do grupo e presença ou ausência de núcleos centralizados.	230
Tabela 105: Necrose. Percentagens em função do grupo e presença ou ausência de necrose.	231
Tabela 106: Fibrose. Percentagens em função do grupo e presença ou ausência de fibrose.	232
Tabela 107: Infiltração adiposa. Percentagens em função do grupo e presença ou ausência de infiltração adiposa.	233
Tabela 108: Fibras COX negativas. Percentagens em função do grupo e presença ou ausência de fibras COX negativas.	234
Tabela 109: "Ragged red fibers". Percentagens em função do grupo e presença ou ausência de "Ragged red fibers".	236
Tabela 110: Agregados hipercromáticos. Percentagens em função do grupo e presença ou ausência de agregados hipercromáticos.	237
Tabela 111: Vacúolos. Percentagens em função do grupo e presença ou ausência de vacúolos.	238
Tabela 112: "Rimmed-vacuoles". Percentagens em função do grupo e presença ou ausência de "Rimmed-vacuoles".	239
Tabela 113: "Cores". Percentagens em função do grupo e presença ou ausência de "Cores".	240
Tabela 114: Depósitos intramiocelulares. Percentagens em função do grupo e presença ou ausência de depósitos intramiocelulares.	241
Tabela 115: Citoplasma granular. Percentagens em função do grupo e presença ou ausência de citoplasma granular.	242
Tabela 116: Infiltrado inflamatório. Percentagens em função do grupo e presença ou ausência de infiltrado inflamatório.	243
Tabela 117: Aumento do número de capilares. Percentagens em função do grupo e presença ou ausência do aumento do número de capilares.	245
Tabela 118: Alterações vasculares. Percentagens em função do grupo e presença ou ausência de alterações vasculares.	246
Tabela 119: Fosfatase ácida - marcação intracelular. Percentagens em função do grupo e presença ou ausência de marcação intracelular.	246
Tabela 120: Fosfatase ácida - marcação intersticial. Percentagens em função do grupo e presença ou ausência de marcação intersticial.	247
Tabela 121: Acumulação de glicogénio. Percentagens em função do grupo e presença ou ausência de acumulação de glicogénio.	249
Tabela 122: Miofosforilase positiva. Percentagens em função do grupo e presença ou ausência de miofosforilase positiva.	250
Tabela 123: Lipofuscina. Percentagens em função do grupo e presença ou ausência de lipofuscina.	251
Tabela 124: Número total de fibras. Análise estatística por grupo.	253
Tabela 125: Número de fibras tipo 2. Análise estatística por grupo.	255
Tabela 126: % de fibras tipo 2. Análise estatística por grupo.	256
Tabela 127: Número de fibras tipo 1. Análise estatística por grupo.	257
Tabela 128: % de fibras tipo 1. Análise estatística por grupo.	258
Tabela 129: Média da área de fibras tipo 1. Análise estatística por grupo.	259
Tabela 130: Média da área das fibras tipo 2. Análise estatística por grupo.	260
Tabela 131: Média da área total. Análise estatística por grupo.	261
Tabela 132: Comprimento do sarcómero. Percentagens por grupo e em função da presença de um comprimento normal ou reduzido.	262
Tabela 133: Comprimento da banda A. Percentagens em função do grupo e da presença de um sarcómero de dimensão normal ou reduzido.	263
Tabela 134: Enrugamento do sarcolema. Percentagens em função do grupo e intensidade do enrugamento do sarcolema.	265

<i>Tabela 135: Duplicação/espessamento da membrana/ lâmina basal. Percentagens em função do grupo e presença ou ausência destas alterações.</i>	266
<i>Tabela 136: Descolamento/ ruptura/ interrupção/ perda da membrana plasmática. Percentagens em função do grupo e presença ou ausência destas alterações.</i>	268
<i>Tabela 137: Caveolas anormais. Percentagens em função do grupo e presença ou ausência destas alterações.</i>	268
<i>Tabela 138: Perda/ ruptura/ estiramento. Percentagens em função do grupo e intensidade das alterações.</i>	269
<i>Tabela 139: Hipercontração. Percentagens em função do grupo e intensidade das alterações.</i>	271
<i>Tabela 140: Fibras em anel. Percentagens em função do grupo e presença ou ausência de fibras em anel.</i>	272
<i>Tabela 141: Cores e minicores. Percentagens em função do grupo e presença ou ausência de cores e minicores.</i>	273
<i>Tabela 142: Corpos Filamentos/laminados/citoplasmáticos. Percentagens em função do grupo e presença ou ausência de das alterações.</i>	274
<i>Tabela 143: Alterações da linha Z. Percentagens em função do grupo e da intensidade das alterações.</i>	275
<i>Tabela 144: Perda da banda I. Percentagens em função do grupo e presença ou ausência da alteração.</i>	276
<i>Tabela 145: Perda da banda A. Percentagens em função do grupo e presença ou ausência da alteração.</i>	277
<i>Tabela 146: Núcleos em posição central. Percentagens em função do grupo e presença ou ausência dos núcleos em posição central.</i>	279
<i>Tabela 147: Núcleo, alterações de forma/ alterações cromatina/ inclusões.</i>	280
<i>Tabela 148: Mitocôndrias nas zonas de perda de miofibrilhas e/ou região subsarcoplasmática. Percentagens em função do grupo e presença ou ausência das mitocôndrias com essa localização.</i>	282
<i>Tabela 149: Número de mitocôndrias. Percentagens em função do grupo e presença de mitocôndrias em número normal ou reduzido.</i>	283
<i>Tabela 150: Alterações mitocondriais. Percentagens em função do grupo e da intensidade das alterações mitocondriais.</i>	285
<i>Tabela 151: Mitocôndrias - Inclusões/corpos densos/ glicogénio. Percentagens em função do grupo e da intensidade da presença de Inclusões/corpos densos/ glicogénio.</i>	286
<i>Tabela 152: Alterações no sistema de membranas. Percentagens em função do grupo e da intensidade das alterações.</i>	289
<i>Tabela 153: Depósitos de glicogénio. Percentagens em função do grupo e da intensidade dos depósitos.</i>	291
<i>Tabela 154: Depósitos de Lípidos. Percentagens em função do grupo e da intensidade dos depósitos.</i>	292
<i>Tabela 155: Depósitos de lipofuscina. Percentagens em função do grupo e da intensidade dos depósitos.</i>	295
<i>Tabela 156: Biópsia óssea – área total. Análise estatística por grupo.</i>	297
<i>Tabela 157: Biópsia óssea – área trabecular. Análise estatística por grupo.</i>	298
<i>Tabela 158: Biópsia óssea – área osteoide. Análise estatística por grupo.</i>	298
<i>Tabela 159: Biópsia óssea – superfície trabecular. Análise estatística por grupo.</i>	300
<i>Tabela 160: Biópsia óssea – superfície osteoblástica. Análise estatística por grupo.</i>	301
<i>Tabela 161: Biópsia óssea – superfície osteoclástica. Análise estatística por grupo.</i>	302
<i>Tabela 162: Biópsia óssea – Volume ósseo (%). Análise estatística por grupo.</i>	303
<i>Tabela 163: Biópsia óssea – volume osteoide (%). Análise estatística por grupo.</i>	304
<i>Tabela 164: Biópsia óssea – superfície osteoblástica (%). Análise estatística por grupo.</i>	305
<i>Tabela 165: Biópsia óssea – superfície osteoclástica (%). Análise estatística por grupo.</i>	306
<i>Tabela 166: Exame radiográfico – Acompanhamento após alta</i>	308
<i>Tabela 167: Complicações – acompanhamento após alta.</i>	308
<i>Tabela 168: Tipos de complicações.</i>	308
<i>Tabela 169: Novos internamentos – acompanhamento após alta.</i>	309
<i>Tabela 170: Novas quedas – acompanhamento após alta.</i>	309
<i>Tabela 171: Novas fraturas – acompanhamento após alta.</i>	310
<i>Tabela 172: Escala de VAS – acompanhamento após alta.</i>	310



Tabela 173: Escala de Parker e Palmer. Percentagem de doentes sem e com recuperação total e tempo em que ocorreu essa recuperação.	311
Tabela 174: Escala de Parker e Palmer. Percentagem de recuperação obtida.	311
Tabela 175: Recuperação da mobilidade em função da força de preensão. Teste exato de Fisher $p=0,696$ .	312
Tabela 176: Recuperação da mobilidade em função da IMM. Teste exato de Fisher $p=0,450$ .	312
Tabela 177: Recuperação da mobilidade em função da sarcopenia. Teste exato de Fisher $p=1,0000$ .	312
Tabela 178: Nº de doentes que atingem a recuperação máxima de acordo com a presença ou não de força de preensão reduzida. Teste de Mann-Whitney $p=0,0160$ .	313
Tabela 179: Nº de doentes que atingem a recuperação máxima de acordo com a presença ou não IMM reduzido. Teste de Mann-Whitney $p=0,6146$ .	313
Tabela 180: Nº de doentes que atingem a recuperação máxima de acordo com a presença ou não de sarcopenia. Teste de Mann-Whitney $p=0,1163$ .	313
Tabela 181: Escala de Katz. Percentagem de doentes sem e com recuperação total e tempo em que ocorreu essa recuperação.	314
Tabela 182: Escala de Katz. Percentagem de recuperação obtida.	314
Tabela 183: Recuperação em função da força de preensão. Teste exato de Fisher $p=0,649$ .	315
Tabela 184: Recuperação em função da IMM. Teste exato de Fisher $p=1,000$ .	315
Tabela 185: Recuperação em função da sarcopenia. Teste exato de Fisher $p=0,653$ .	315
Tabela 186: Nº de doentes que atingem a recuperação máxima de acordo com a presença ou não de força de preensão reduzida. Teste de Mann-Whitney $p=0,1931$ .	316
Tabela 187: Nº de doentes que atingem a recuperação máxima de acordo com a presença ou não IMM reduzido. Teste de Mann-Whitney $p=0,5192$ .	316
Tabela 188: Nº de doentes que atingem a recuperação máxima de acordo com a presença ou não de sarcopenia. Teste de Mann-Whitney $p=0,9419$ .	316
Tabela 189: Escala de Barthel. Percentagem de doentes sem e com recuperação total e tempo em que ocorreu essa recuperação.	317
Tabela 190: Escala de Barthel. Percentagem da recuperação obtida	317
Tabela 191: Recuperação em função da força de preensão. Teste exato de Fisher $p=0,4526$ .	318
Tabela 192: Recuperação em função da IMM. Teste exato de Fisher ( $p=0,042$ )	318
Tabela 193: Recuperação em função da IMM. Teste exato de Fisher ( $p=0,1262$ )	318
Tabela 194: Nº de doentes que atingem a recuperação máxima de acordo com a presença ou não de força de preensão reduzida. Teste de Mann-Whitney $p=0,253$ .	319
Tabela 195: Nº de doentes que atingem a recuperação máxima de acordo com a presença ou não IMM reduzido. Teste de Mann-Whitney $p=0,704$ .	319
Tabela 196: Nº de doentes que atingem a recuperação máxima de acordo com a presença ou não de sarcopenia. Teste de Mann-Whitney $p=0,253$ .	319
Tabela 197: Pontuação máxima SPPB em função da presença da força de preensão reduzida. Teste t-student ( $p=0,0022$ ).	320
Tabela 198: Pontuação máxima no SPPB em função da presença da IMM reduzida. Teste t-student ( $p=0,6095$ ).	320
Tabela 199: Pontuação máxima SPPB em função da presença de sarcopenia. Teste t-student ( $p=0,1147$ ).	321
Tabela 200: Resultados do teste "up and go" em função da força de preensão. Teste exato de Fisher $p=0,22$ .	321
Tabela 201: Resultados do teste "up and go" em função do índice de massa muscular. Teste exato de Fisher $p=0,4$ .	322
Tabela 202: Resultados do teste "up and go" em função da sarcopenia. Teste exato de Fisher $p=0,22$ .	322
Tabela 203: Resumo de todos os resultados da 1ª fase do estudo, com diferença entre os grupos, com significado estatístico.	324
Tabela 204: Resumo dos resultados da 2ª fase do estudo com significado estatístico.	324
Tabela 205: Classificação Internacional em função IMC (adaptado OMS 1995, 2000 e 2004)	482
Tabela 206: Índice de comorbilidade de Charlson	486
Tabela 207: Escala de Palmer e Parker	487
Tabela 208: Comparação entre os resultados obtidos no serviço de ortopedia do Hospital Fernando Fonseca com os de Parker e Palmer.	487
Tabela 209: Escala de Katz	490

<i>Tabela 210: Escala de Barthel. Dependência total - pontuação <math>\leq 8</math>. Dependência grave - pontuação entre 9-12. Dependência moderada - pontuação 13-19. Independente - pontuação 20.</i>	<i>492</i>
<i>Tabela 211: Técnicas histoquímicas e histoenzimáticas usadas para o estudo do músculo em MO.</i>	<i>516</i>
<i>Tabela 212: Teste de equilíbrio. Posição em pé com os dois pés juntos.</i>	<i>534</i>
<i>Tabela 213: Teste de equilíbrio. Posição em pé com um pé parcialmente à frente do outro.</i>	<i>534</i>
<i>Tabela 214: Teste de equilíbrio. Posição em pé com um pé à frente do outro.</i>	<i>534</i>
<i>Tabela 215: Teste da velocidade da marcha. Pontuação para caminhada de 3 metros.</i>	<i>535</i>
<i>Tabela 216: Pontuação do teste para levantar-se da cadeira.</i>	<i>535</i>

## Índice de Equações

<i>Equação 1: Cálculo do "Rayney-MacDonald nutritional index " (RMNI)</i>	<i>59</i>
<i>Equação 2: Cálculo da Massa Muscular através da bioimpedância.</i>	<i>103</i>
<i>Equação 3: Índice de Massa Corporal</i>	<i>481</i>



## **Abreviaturas e símbolos**

### **Abreviaturas**

#### **A**

Acidente Isquémico Transitório (AIT)

Acidente Vascular Cerebral (AVC)

Ácido Desoxirribonucleico (ADN)

Ácido Desoxirribonucleico mitocondrial (ADNmit)

Ácido Ribonucleico (ARN)

Ácido ribonucleico mensageiro (ARNm)

Activities- specific Balance Confidence (ABC) Scale

Adenosina Trifosfatase- ATPase

Administração Central dos Sistemas de Saúde (ACSS)

American Society of Hand Therapist (ASHT)

Antero-posterior (AP)

Anti-inflamatórios não esteroides (AINE)

Arbeitsgemeinschaft für Osteosynthesefragen (AO)

Atividades de Vida Diária (AVD)

Escala American Society of Anesthesiology – Escala (ASA)

#### **B**

Bioelectrical Impedance Analysis (BIA)

Bone Morphogenetic Proteins (BMP)

Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF)

#### **C**

Citocromo C Oxidase (COX)

Cloro (Cl<sup>-</sup>)

Colagénio tipo 1 cross-linked C–telepeptido (CTX)

#### **D**

Densidade Mineral Óssea (DMO)

Dinuclotideo Adenina Nicotinamida Desidrogenase reduzida pelo tetrazólio (NADH-TR)

Direção Geral de Saúde (DGS)

Dual-energy X-ray Absortiomerty (DEXA)

## **E**

Enzima de Conversão da Angiotensina (ECA)

Estados Unidos da América (EUA)

European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN)

European Working Group on Sarcopenia in Older People - (EWGSOP)

Extracellular-signal-regulatted-kinase 5 (ERK5)

## **F**

Fator de Crescimento Fibroblástico básico (bFGF ou FGF2)

Falls Efficacy Scale (FES)

Falls Risk Assessement Tool (FRAT)

Fibronectin type III Domain-Containing protein 5 (FNDC5)

Follistatin-Like Protein 1 (FSTL-1)

Fosfatase Ácida Tartarato-Resistente (TRAP)

Fosfatase Alcalina (FA)

Frailty and Injuries: Cooperative Studies of Intervention Techniques (FICSIT)

Fraturas da Extremidade Proximal do Fémur (FEPP)

Fracture Risk Assessment Tool (FRAX)

## **G**

Growth Differentiation Factor-8 (GDF-8)

Growth Differentiation Factor-15 (GDF-15)

## **H**

Hormona de Crescimento (HC)

Hemoglobina (Hgb)

Hematócrito (Htc)

Hepatocyte Growth Factor (HGF)

25-Hidroxivitamina D (25(OH)Vit.D)

## **I**

Índice de Massa Corporal (IMC)

Índice de Massa Muscular (IMM)

Índice de Comorbilidades de Charlson (ICC)

Insuficiência Renal Crônica – IRC

Interleucina 1 (IL1)

Interleucina 6 (IL6)

Intermiofibrilhares – (IMF)

International Normalized Ratio (**INR**)

Insulin-like Growth Factor 1 (IGF-1)

Insulin-like Growth Factor 1 Receptor (IGF-1R)

Instituto Nacional de Estatística (INE)

## **J**

Journal of American Medical Association (JAMA)

Junção Neuro Muscular (JNM)

## **K**

Potássio (K<sup>+</sup>)

## **L**

Leukemia Inhibitory Factor (LIF)

Low Density Lipoprotein Receptor-Related Protein 5 (LRP5)

## **M**

Macrophage Inhibitory Cytoquine 1 (MIC1)

Massa Magra (MM)

Massa Muscular (MM)

Massa Muscular Apendicular (MMA)

Matriz Metaloproteinase 2 (MMP-2)

Microscopia Eletrônica de Transmissão (MET)

Microscopia Ótica (MO)

“Mini Nutritional Assessment” (MNA)

Mitogen-Activated Protein Kinase (MAPK)

Modeladores seletivos dos receptores androgénicos (MSRA)

Monocyte Chemotactic Protein-3 (MCP-3)

## **N**

Nações Unidas (NU)

N-Telepéptidos do Colagénio Tipo I (NTX)

Nuclear Factor of Activated T cells (NFAT)

## **O**

Organização Mundial de Saúde - (OMS)

Osteoartrose – (OA)

Osteoglicina (OGN)

## **P**

Paratormona intacta (PTHi)

Peak Expiratory Flow (PEF)

Periodic acid-Schiff (PAS)

Peroxisome proliferator - activated receptor - Gamma Coactivator 1 alfa (PGC1 $\alpha$ )

Proteína C Reativa (PCR)

## **Q**

Qualidade de Vida (QdV)

## **R**

Rayney-MacDonald Nutritional Index - (RMNI)

Receptor Activator of Nuclear factor-KappaB Ligand” (RANKL)

Receptor 4 da Melanocortina (MC4R)

Ressonância Magnética Nuclear (RMN)



## **S**

St. Thomas Risk Assessment Tool (STRTIFY)  
Secretagogos da hormona de crescimento (SHG)  
Selective Androgen Receptor Modulator (SARM)  
Short Physical Performance Battery (SPPB)  
Sonic hedgehog (SHH)  
Subsarcoplasmáticas – (SS)  
Succinato Desidrogenase (SDH)

## **T**

Tempo de Trombina Parcial Ativada (APTT)  
Tomografia Axial Computorizada (TAC)  
Transaminase Oxalacética (AST/GOT)  
Transforming Growth Factor Beta (TGF $\beta$ )  
Treino de Resistência Progressiva (TRP)  
Tumor Necrosis Factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )

## **V**

Visual Analogue Scale (VAS)  
Vascular Endotelial Growth Factor (VEGF)  
Velocidade de Sedimentação (VS)

## **Símbolos**

Euros €  
Dólar \$



**Este documento foi escrito ao abrigo do novo Acordo  
Ortográfico**



## **I. Artigos científicos submetidos no âmbito da tese**



## **I. Artigos científicos submetidos no âmbito da tese**

1. Felicíssimo P, Branco J C. A bioimpedância elétrica como método da avaliação da massa muscular. Acta Reumatológica Portuguesa. Submetido para publicação.
2. Felicíssimo P, Branco J C. A força de preensão como método de avaliação da força muscular. Acta Reumatológica Portuguesa. Submetido para publicação.
3. Felicíssimo P, Branco J C. Avaliação do risco de queda e estratégias preventivas. Revista da Associação Portuguesa de Medicina Geral e Familiar. Submetido para publicação.
4. Felicíssimo P, Branco J C. Fraturas da extremidade proximal do fémur – fatores de risco. Revista Portuguesa de Saúde Pública. Submetido para publicação.
5. Felicíssimo P, Branco J C. Envelhecimento, metabolismo e nutrição no doente ortopédico. Revista Portuguesa de Ortopedia e Traumatologia. Aceite para publicação.
6. Felicíssimo P, Branco J C. Quedas: definição, epidemiologia, etiologia e fatores de risco. Acta Médica Portuguesa. Submetido para publicação.
7. Felicíssimo P, Branco J C. Percurso clínico e programa de alta nos doentes com fratura da extremidade proximal do fémur. Revista Portuguesa de Ortopedia e Traumatologia. Aceite para publicação.





## **II. Introdução**



## II. Introdução

As doenças do aparelho musculoesquelético, são um problema major de saúde pública que afetam os idosos nas suas atividades de vida diária (AVD) e na sua qualidade de vida (QdV). São ainda responsáveis por um aumento da morbilidade e mortalidade. A sua prevalência é elevada e têm um impacto enorme e generalizado. São a causa mais comum de dor prolongada, limitação física e afetam milhões de pessoas em todo o mundo. Elas atingem de forma significativa o estado psicossocial das pessoas afetadas, assim como das suas famílias e cuidadores (A D Woolf & Akesson, 2001). As patologias musculoesqueléticas são um grupo de patologias distintas no que diz respeito à sua fisiopatologia, mas estão ligadas entre si por causarem dor e limitação funcional. Abrangem um largo espetro de situações, desde as que têm um início abrupto e uma curta duração, até às que permanecem por toda a vida. Nelas se incluem a osteoartrose, artrite reumatoide e a osteoporose. A prevalência de muitas destas condições aumenta com o envelhecimento. O número crescente de idosos e as mudanças do estilo de vida em todo o mundo irá provocar um aumento dramático dos custos com estas doenças para o indivíduo e para a sociedade. Este aspeto foi reconhecido pelas Nações Unidas e pela Organização Mundial de Saúde (OMS) ao definir a década de 2000-2010 como “Bone and Joint Decade” (A D Woolf, 2000).

A osteoporose e as fraturas que lhe estão associadas são a patologia musculoesquelética com maior impacto a nível mundial. A osteoporose é uma doença caracterizada pela alteração da resistência óssea, predispondo a um aumento do risco de fratura (NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, 2001). Afeta predominantemente a mulher em idade pós menopausa. O elevado número de fraturas associadas à osteoporose constitui um grave problema de saúde pública a nível mundial. Estas fraturas ocorrem habitualmente em áreas anatómicas onde predomina o osso esponjoso, tal como sucede na região metafisária dos ossos longos e corpos vertebrais. Tal facto está relacionado com a circunstância de a perda de massa óssea e a alteração da sua arquitetura associada ao envelhecimento atingir de

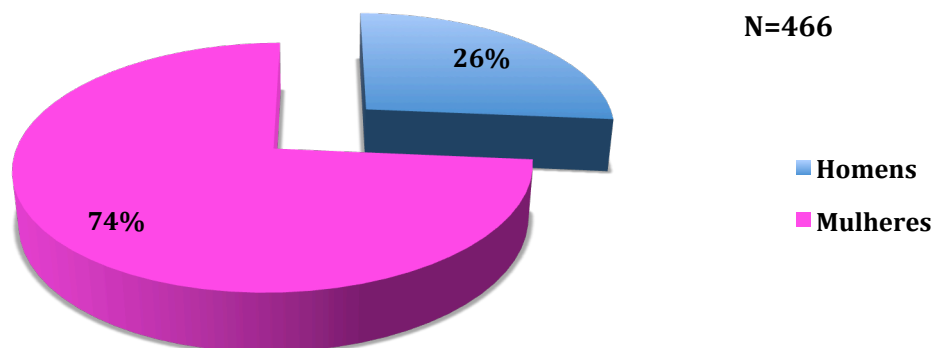
forma mais marcada, mas não exclusiva, o tecido ósseo esponjoso (Cole, Dennison, & Cooper, 2008). As fraturas da extremidade proximal do úmero, fraturas da extremidade distal dos ossos do antebraço, fraturas dos corpos vertebrais e as fraturas da extremidade proximal do fêmur (FEPF) são as fraturas que estão com maior frequência associadas à osteoporose (Figura 1).



**Figura 1:** **A-** Fratura da extremidade proximal do úmero. **B** – Fratura da extremidade distal dos ossos do antebraço. **C** – Fraturas dos corpos vertebrais. **D** – Fratura da extremidade proximal do fêmur

Como estão intimamente associadas à osteoporose e a osteoporose pós menopausa é a mais frequente, a maior parte das fraturas osteoporóticas ocorre em mulheres. Contudo, há a percepção que a osteoporose masculina tem sido subdiagnosticada. Na realidade, 20 a 30% do número total fraturas de FEPF ocorrem em homens (Figura 2) (K. P. Chang, Center, Nguyen, & Eisman, 2004; Kannus et al., 1996; Pinheiro M, Amaral F, 2010; Wade, Strader, Fitzpatrick, & Anthony, 2012) o que nos revela um pouco a prevalência da osteoporose entre os homens. No Hospital Fernando Fonseca no ano de 2015 foram tratados 466 doentes com FEPF.

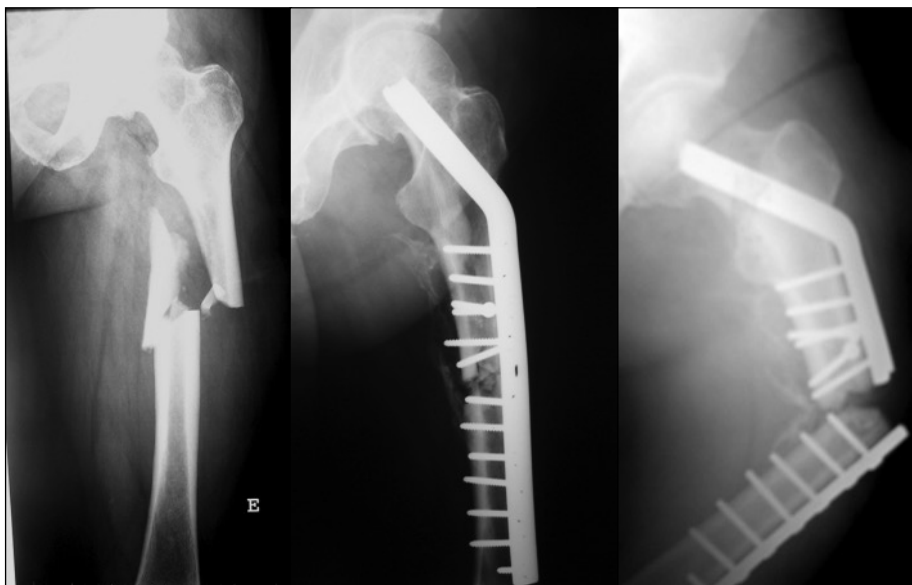
## Fraturas da Extremidade Proximal do Fémur - Hospital Fernando Fonseca 2015



**Figura 2:** Estatística do Hospital Fernando Fonseca. Dos 466 doentes com FEPP com idade  $\geq 65$  anos tratados neste hospital em 2015, 26% eram homens.

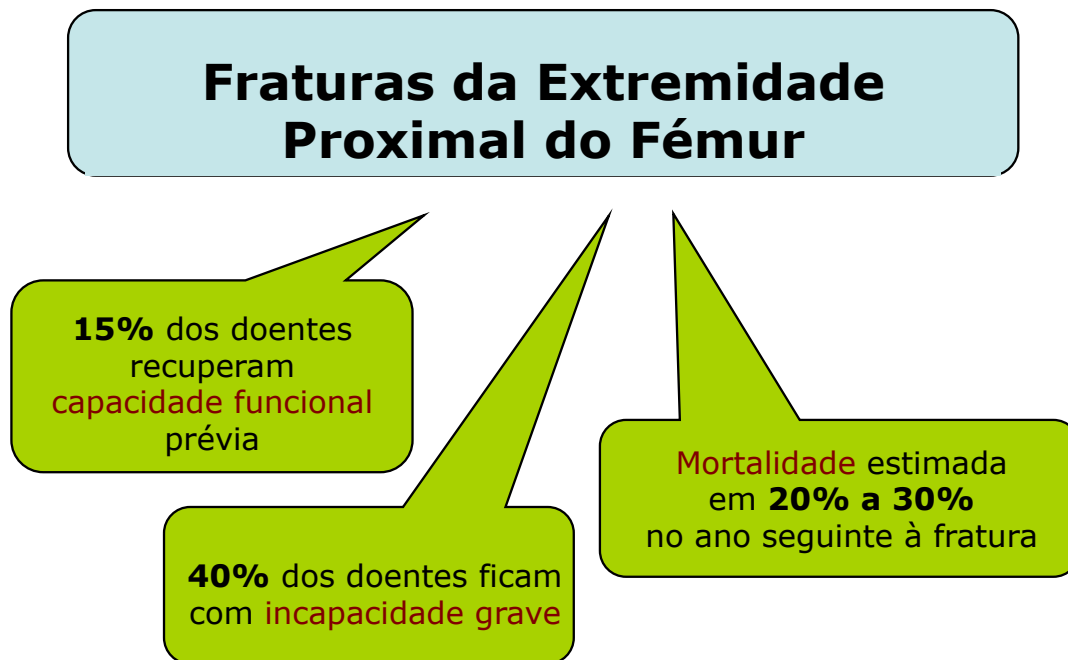
De entre as fraturas osteoporóticas, são as da extremidade proximal do fémur (FEPP) as que têm maior impacto clínico. São estas as que levantam maiores problemas. Podem ser definidas como uma patologia com Múltiplos Desafios:

- **Desafio Médico** - A elevada idade média destes doentes explica as comorbilidades que com frequência lhe estão associadas (Respiratória, Cardiovascular, Endócrina, Neurológica, etc.). Muitas vezes, elas próprias são responsáveis pela queda que condicionou a fratura (Pinheiro M, Amaral F, 2010). Estes doentes estão habitualmente polimedicados. Esses fármacos são por vezes os responsáveis pela queda e consequente fratura. Condicionam também a atitude terapêutica, obrigando por vezes a adiar a intervenção cirúrgica (antiagregantes plaquetários, anticoagulantes orais);
- **Desafio Ortopédico** porque estas fraturas são muitas vezes instáveis do ponto de vista mecânico, o que levanta grandes dificuldades técnicas na sua osteossíntese e com alguma frequência falência (Figura 3);



**Figura 3:** Falência de Material de osteossíntese em fratura instável.

- **Desafio Social/Familiar** pela mortalidade, morbilidade e incapacidade funcional (O Johnell & Kanis, 2006; NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, 2001; Anthony D Woolf & Pflieger, 2003) a que estão associadas (Figura 4). As escassas estruturas de apoio social e muitas vezes a ausência de apoio familiar são responsáveis pelos internamentos prolongados destes doentes. Este facto condiciona de forma intensa a atividade dos serviços de ortopedia;
- **Desafio Económico** pelos elevados custos «... em 2006 com 9523 Fraturas do Fémur estimam-se gastos na ordem 52 milhões de euros só em cuidados hospitalares.» Circular Informativa nº 13 (01/04/08) da DGS (DGS, 2008);



**Figura 4:** Estima-se que só 15% dos doentes que sofrem uma fratura da extremidade proximal do fémur recuperem a capacidade funcional prévia. 40% ficam com uma incapacidade grave e 20 a 30% morrem no primeiro ano após a fratura (O Johnell & Kanis, 2006).

- Desafio à **Organização dos Serviços Saúde** pelo seu número - «...em 2006 ocorreram 9523 Fraturas do Fémur...» Circular Informativa nº13 (01/04/08) da DGS. Em 2006 no Hospital Fernando Fonseca, as fraturas da extremidade proximal do fémur representaram 15,9% do total de internamentos. No entanto, em termos de número de dias gastos representaram 35% do número total (Pinheiro M, Amaral F, 2010) de dias de internamento (Figura 5).

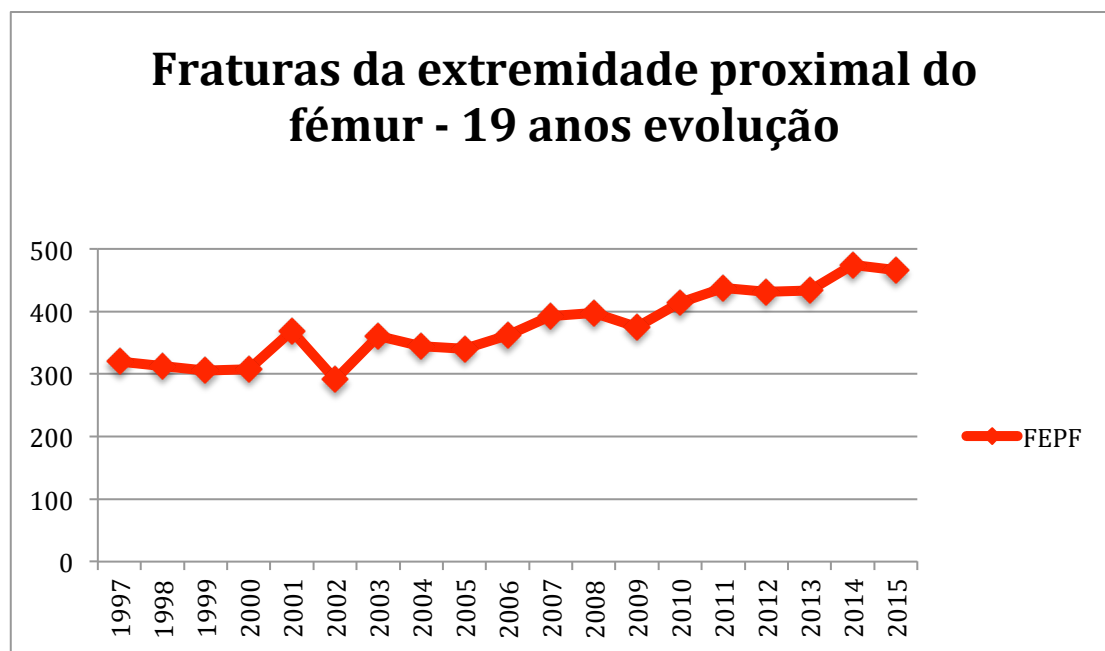
O número de FEPPF tem vindo a aumentar nas duas últimas décadas. No Hospital Fernando Fonseca verificou-se um aumento de 45% entre 1997 e 2015 (Figura 6).

## Fraturas da Extremidade Proximal do Fémur

- ...em 2006 constituíram **15,9% do total de Internamentos** no Serviço de Ortopedia do Hospital Fernando Fonseca.

- **>35%** do número total de **dias de internamentos**<sub>1</sub>

**Figura 5:** Fraturas da extremidade proximal do fémur - Estatística Hospital Fernando Fonseca em 2006-2009.



**Figura 6:** Evolução do número de FEPF entre 1996 -2016 no Hospital Fernando Fonseca.



Nas últimas décadas muito se tem feito a nível de investigação, prevenção e tratamento da osteoporose, com o objetivo de reduzir o número de fraturas. Apesar da incontestada importância do trabalho realizado nesta área, a focalização sobre a biologia óssea, estrutura e sua resistência bloqueou a atenção sobre outro dos componentes fundamentais no aparecimento das fraturas – o tecido muscular. Mesmo atingindo padrões de qualidade óssea excepcional, como resultado do tratamento da osteoporose, o nº de fraturas poderá não diminuir de forma tão intensa como seria de esperar, tendo em conta o investimento. Tal constatação resultará do simples facto de os doentes continuarem a sofrer quedas e por muito resistente que o osso seja as fraturas vão continuar a ocorrer. Os fatores de risco para as quedas são habitualmente identificados com a idade avançada, uso de medicamentos, disfunção cognitiva e sensorial. Conhece-se também a predisposição que alguns doentes têm para sofrer quedas e como consequência fraturas. A incidência de novas fraturas (Colón-Emeric et al., 2003) após uma fratura da extremidade proximal do fémur é muito elevada (Figura 7).

## Após Prévia Fratura da Extremidade Proximal do Fémur

- Incidência de Nova Fratura Osteoporótica é:

**10,4 / 100 doentes/ ano**

- **2,5 X Superior** à população com características similares sem fratura prévia

**Figura 7:** Incidência de novas fraturas após fratura da extremidade proximal do fémur (Colón-Emeric et al., 2003).

O envelhecimento é habitualmente acompanhado de fadiga progressiva, fraqueza muscular, lentidão, fragilidade geral e uma atrofia muscular evidente, em especial dos membros inferiores. Esta condição é muitas vezes a responsável pelas quedas e em consequência destas pelo aparecimento de fraturas. O termo sarcopenia (contestado por alguns autores) tem sido utilizado para definir de uma forma genérica estes estados clínicos. Os críticos deste termo defendem a designação de atrofia muscular do idoso (*Atrophy of Aging Muscle*) porque ao contrário do termo sarcopenia, não dá a entender tratar-se de um diagnóstico (o que na realidade não é), mas sim um termo descritivo geral. Neste termo estão incluídas muitas causas conhecidas de atrofia muscular (Engel WK, 2012). Nas biópsias musculares realizadas em idosos foram observados diferentes graus de atrofia por deservação e ou atrofia das fibras tipo 2.

O enorme número de fraturas osteoporóticas não pode ser atribuído em exclusivo à menor resistência óssea associada à osteoporose. A debilidade muscular poderá ter um papel fundamental. Esta pode por si só condicionar o agravamento da osteoporose por diminuição do estímulo mecânico relacionado com a atividade física. A atrofia muscular pode também ser agravada pela imobilização que ocorre após uma fratura em especial quando tratada de forma conservadora. Este problema foi colocado pela primeira vez em evidência em 1910 pelo cirurgião francês Lucas-Championnière (Lucas-Championnière, 1910) e mais tarde por George Perkins que designou esta condição como «Doença Fraturária» (Perkins, 1953). A imobilização prolongada e ausência de carga seriam responsáveis pela rigidez articular, atrofia muscular, atrofia cutânea e disfunção circulatória associadas à fratura. A atrofia muscular é muitas vezes a causa e simultaneamente a consequência das fraturas.

Assim, a nossa hipótese pressupõe que exista uma associação entre osteoporose, sarcopenia, quedas e fraturas osteoporóticas, em especial as FEPF. A associação entre osteoporose e sarcopenia é conhecida em várias condições clínicas. Exemplos disso são a osteoporose associada à ausência da gravidade nos astronautas, a osteoporose de desuso por imobilização, a osteoporose associada à paraplegia e outras condições neurológicas, a osteoporose localizada associada à aplicação de aparelhos gessados. É espectável que exista uma íntima associação

entre osteoporose e sarcopenia nos doentes com fraturas ditas osteoporóticas, em particular nas FEPP. A associação entre fraturas e osteoporose é conhecida desde à muito e é explicada pela menor resistência óssea. Por este motivo estas fraturas são habitualmente designadas de fraturas osteoporóticas. Contudo, o músculo terá também um importante papel no seu aparecimento. Por esse motivo seria mais correto classificar estas fraturas como fraturas por fragilidade musculoesquelética ou osteosarcopénicas. Os escassos estudos existentes nesta área são baseados nos resultados de “Dual-energy X-ray Absortimetry” (DEXA) e não permitem correlacionar a avaliação funcional com os exames complementares de diagnóstico e a análise histológica do osso e músculo. A sarcopenia tem sido esquecida neste grupo de doentes em especial nos com FEPP. Sabe-se ainda que existem diferenças entre o sexo masculino e feminino no que respeita à correlação entre densidade mineral óssea e sarcopenia (Kirchengast & Huber, 2012).

O envelhecimento do músculo humano é responsável pelo enfraquecimento das pessoas idosas. Tem uma evolução progressiva e é mais ou menos evidente a partir dos 40 anos. Provoca fraqueza muscular e debilidade no indivíduo idoso com consequentes quedas e fraturas. A atrofia muscular do idoso, também designada de sarcopenia e a “Sporadic inclusion body Myositis” são as doenças musculares associadas ao envelhecimento. A última é uma doença mais frequente após os 50 anos que provoca fraqueza muscular progressiva intensa. Esta patologia embora muito menos frequente que a sarcopenia, é muitas vezes mal ou sub-diagnosticada. Os achados patológicos nas fibras musculares destes doentes são incrivelmente semelhantes aos encontrados no cérebro dos pacientes com Alzheimer e Doença de Parkinson, o que pode supor a existência de um mecanismo idêntico no seu aparecimento (Engel WK, 2012).

A sarcopenia e a osteoporose estão associadas ao envelhecimento. Por esse motivo e não só, estas patologias estão associadas com frequência. É um dado adquirido que a osteoporose tem um papel fundamental no aparecimento das FEPP. A nossa questão é qual a importância da sarcopenia no aparecimento destas fraturas?

Consideramos ser de extrema importância, conhecer a sua incidência, intensidade e repercussão no aparecimento de fraturas, mas também a sua influência sobre a recuperação, morbidade e até mortalidade dos doentes com este tipo de fratura. Este objetivo foi o principal motivo para a realização deste estudo.

As fraturas são eventos multifatoriais (Capítulo III.1). Isoladamente, nenhum fator de risco pode ser responsabilizado. No entanto, a quase totalidade das FEPP são resultado direto de uma queda e os fatores de risco para queda são eles próprios complexos (Capítulo III.4). Uma função neuromuscular débil aumenta o risco de queda (Capítulo III.5). Apesar da ligação entre a queda e a fratura, poucos estudos na mulher e muito poucos no homem avaliaram a associação entre músculo e FEPP. Tanto quanto sabemos, pela pesquisa bibliográfica efetuada, nenhum estudo abordou a relação entre as alterações histológicas e celulares do músculo e o aparecimento de FEPP.

Neste estudo foi realizada uma pesquisa bibliográfica com o objetivo de avaliar o estado atual do conhecimento num conjunto de temas considerados fundamentais para este trabalho. Esses temas foram as FEPP, o envelhecimento da população, sarcopenia, o músculo e a fibra muscular, a desnutrição, as quedas e a interação músculo osso. O resultado dessa pesquisa encontra-se resumido no capítulo III deste documento.

### **III. Revisão da literatura**



### **III. Revisão da literatura**

Esta revisão embora muito mais extensa do que o resumo aqui apresentado incidiu sobre os aspetos mais importantes, relacionados com o tema deste trabalho. Assim decidiu-se abordar como assuntos de revisão as Fraturas da Extremidade Proximal do Fémur (FEPF), o envelhecimento da população, a desnutrição, as quedas, a fibra muscular, a sarcopenia e a interação osso músculo.

#### **1. Fraturas da Extremidade Proximal do Fémur (FEPF)**

##### **1.1. Epidemiologia**

Num estudo prospetivo com 12 anos de duração, realizado entre 1989 e 2000 (Cheng et al., 2011) verificou-se uma redução da incidência de FEPF e de outras fraturas associadas à osteoporose em homens e mulheres da população branca da Austrália com 60 ou mais anos de idade. O número de FEPF ocorridas para a população estudada foi de  $759 \pm 57$  por 100.000 habitantes/ano nas mulheres e de  $329 \pm 45$  por 100.000 habitantes/ano nos homens. Com o aumento da idade, a incidência do número de fraturas no homem aproxima-se do da mulher. A relação mulher/homem desce de 4,5 para 1,5 e 1,9 respetivamente nos grupos 60-69, 70-79 e +80 anos. Cerca de metade das fraturas ocorrem antes dos 80 anos no homem e 66% antes dos 85 anos na mulher.

Apesar de em algumas partes do mundo parecer existir uma tendência para a diminuição da incidência das FEPF (Guilley et al., 2008) a expectativa é que na grande maioria dos países a incidência continuará a subir durante as próximas décadas com elevados custos humanos e sociais (Wehren & Magaziner, 2003). Na realidade, apesar de existir alguma evidência do declínio das taxas de incidência das FEPF na América do Norte (L J Melton et al., 2009) e entre as mulheres suíças (Chevalley et al., 2007), como as pessoas vivem mais tempo, e a média de idade dos doentes com FEPF continua a aumentar (Haleem, Lutchman,

Mayahi, Grice, & Parker, 2008), é provável que o número total de FEPP continue a crescer em todo o mundo. Os 1,7 milhões de FEPP estimados para 1990 (Kannus et al., 1996) irão subir exponencialmente para 6,3 milhões até ao ano 2050 (C. Cooper, Campion, & Melton, 1992).

Tendo em conta que a sua incidência aumenta exponencialmente com a idade, que a idade dos doentes com FEPP está a aumentar nos últimos coortes publicados (Samelson, Zhang, Kiel, Hannan, & Felson, 2002), que a longevidade tem aumentado em todo o planeta (R. T. Wilson & Wallace, 2007), assim como os estilos de vida sedentários (que se correlacionam com vários fatores determinantes das FEPP), parece razoável especular que as FEPP continuarão a ser um grande problema de saúde pública a nível mundial, tal como propôs Wehren e Magaziner (Wehren & Magaziner, 2003). As FEPP vão continuar a ter uma importância substancial para os planeadores de saúde pública, especialmente se, como previsto, a grande maioria dessas lesões no século 21 venham a ocorrer nos países em desenvolvimento (P. Clark et al., 2005). Os recursos nesses países para lidar com este problema são menores, subfinanciados e tecnologicamente abaixo do ideal. A incidência das FEPP também pode ser difícil de conhecer com precisão porque as taxas podem variar de acordo com a sazonalidade (Alvarez-Nebreda, Jiménez, Rodríguez, & Serra, 2008), com a área geográfica (Hiebert et al., 2005; J. A. Kanis et al., 2012; Lyritis, 1996; L J Melton, 1996; Paspatis, Galanos, & Lyritis, 1998) e com outros fatores para além da idade (Paspatis et al., 1998). Estes fatores incluem o estado de saúde (Espino, Silva Ross, Oakes, Becho, & Wood, 2008), etnia (Espino et al., 2008; Koh, Saw, Lee, Leong, & Lee, 2001), género (Fielden, Purdie, Horne, & Devane, 2001; Lim et al., 2008; Löfman, Berglund, Larsson, & Toss, 2002; Memon et al., 1998; Vestergaard, Rejnmark, & Mosekilde, 2008), estado neuromuscular (S Boonen, Broos, & Dequeker, 1996), disponibilidade, natureza e potência das medidas terapêuticas (A. A. Fisher, O'Brien, & Davis, 2009) e preventivas existentes. A grande variação que existe na idade, género e distribuição geográfica das FEPP entre países e dentro de cada país (Czerwinski et al., 2009; De Pina, Alves, Barbosa, & Barros, 2008; Finsen, Johnsen, Tranø, Hansen, & Sneve, 2004; J. A. Kanis et al., 2012) torna ainda mais desafiante a identificação da incidência dos três tipos de FEPP (intracapsulares, trocântéricas e subtrocântéricas), cada um



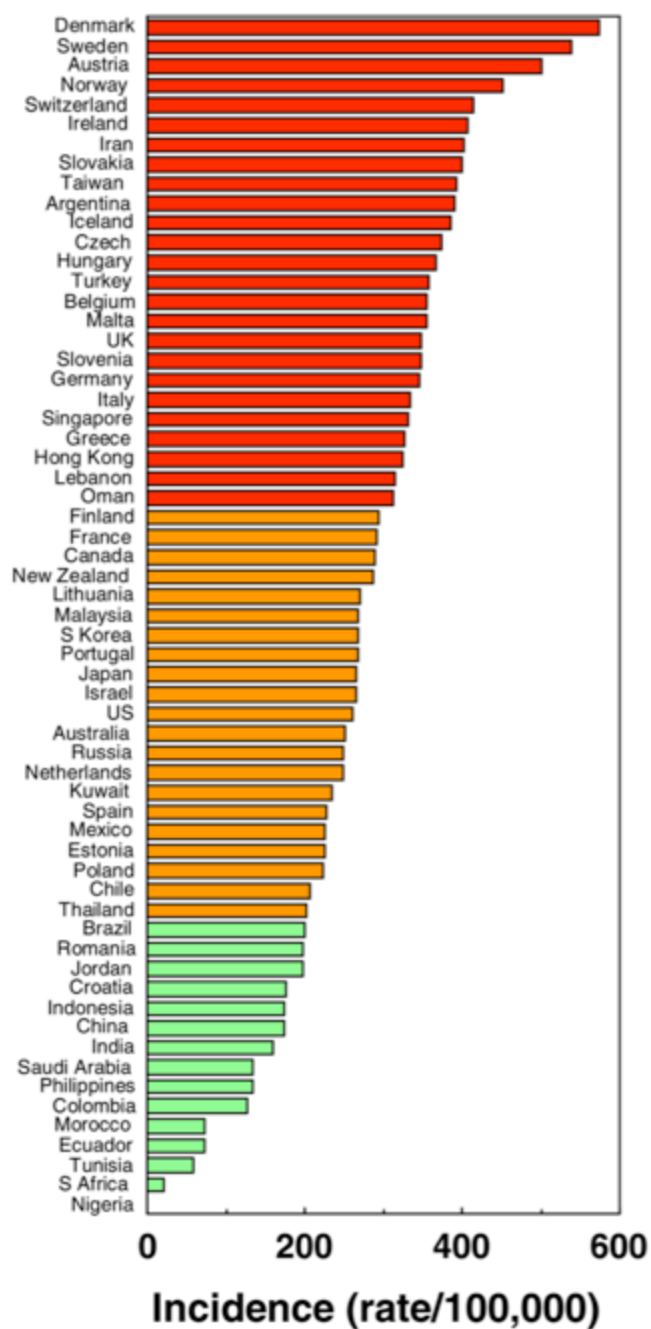
com incidências e fatores de risco potencialmente diferentes (Cauley et al., 2009; Duboeuf et al., 1997; Fox, Magaziner, Hebel, Kenzora, & Kashner, 1999; Levy, Mayo, & Grimard, 1995; Michelson, Myers, Jinnah, Cox, & Van Natta, 1995).

As FEFP são um bom indicador dos índices de osteoporose, embora representem menos de 20% de todas as fraturas osteoporóticas (O Johnell & Kanis, 2006; Ström et al., 2011). Estas constituem a maior parte das despesas com as fraturas osteoporóticas e são também as responsáveis pelo maior índice de morbidade, assim como, da mortalidade associada às fraturas em homens e mulheres acima dos 50 anos (O Johnell & Kanis, 2006; J A Kanis & Johnell, 2005; Ström et al., 2011). Além disso, a grande maioria das FEFP requerem cuidados médicos e de hospitalização. Em consequência disso mesmo, conhecemos muito melhor a sua epidemiologia do que a das outras fraturas osteoporóticas. Um grande número de estudos estimou a incidência das FEFP em diferentes regiões do mundo (Bacon et al., 1996; Cheng et al., 2011; Dhanwal, Dennison, Harvey, & Cooper, 2011; Elffors et al., 1994; O Johnell, Borgstrom, Jonsson, & Kanis, 2007; Schwartz et al., 1999). Num estudo realizado por Kanis e al. sobre a distribuição geográfica da incidência e risco das FEFP a nível mundial (J. A. Kanis et al., 2012) baseado em dados disponíveis em 62 países, estes foram agrupados em três grupos em função da incidência elevada, moderada ou baixa (Tabela 1).

Colour	Category	Incidence /100,000			FRAX probability ( %)	
		Women	Men	Men and women	Men	Women
Red	High	>300	150+	>250	>15	>15
Orange	Moderate	200–300	100–150	150–250	10–15	10–15
Green	Low	<200	<100	<150	<10	<10

**Tabela 1:** Classificação e codificação por cor para a incidência anual das FEFP (/100.000) por sexo e valor total. São ainda apresentadas categorias adicionais em função dos índices de probabilidade de fratura major a 10 anos (J. A. Kanis et al., 2012).

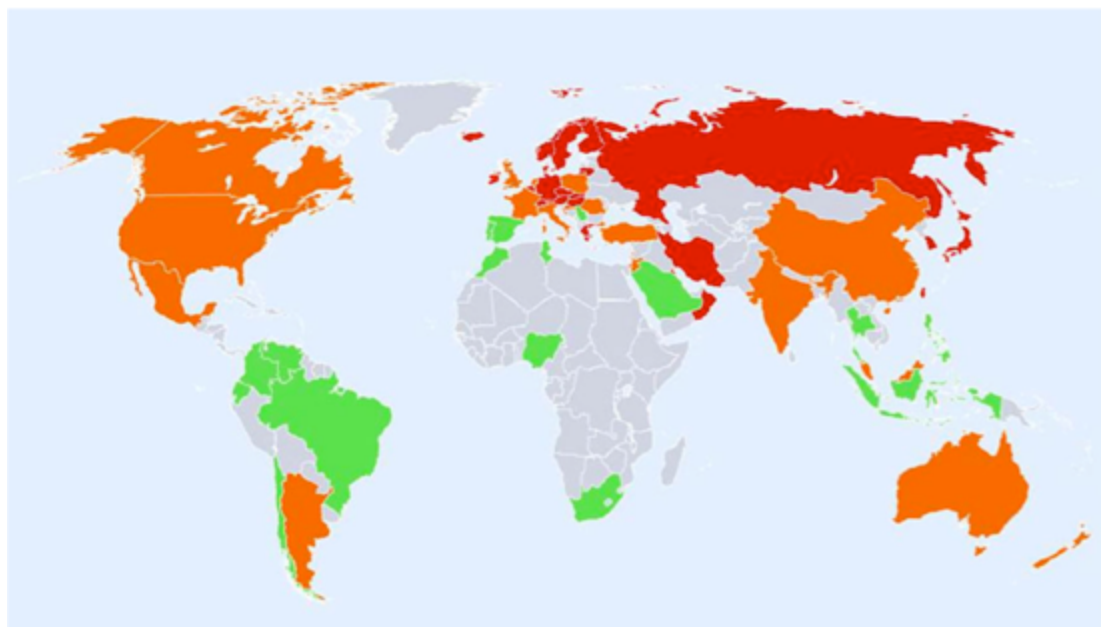
Uma codificação por cores foi utilizada nesse estudo, respetivamente vermelho (incidência elevada) laranja (incidência moderada) e verde (incidência baixa).



**Figura 8:** Incidência anual das FEPF na mulher por 100.000 e país com codificação por cor (J. A. Kanis et al., 2012)

Os resultados obtidos estão expressos na figura 8, onde se pode verificar que Portugal ocupa uma posição de incidência moderada, com a Dinamarca a ocupar a posição com maior índice de fraturas e a Nigéria a posição mais baixa.

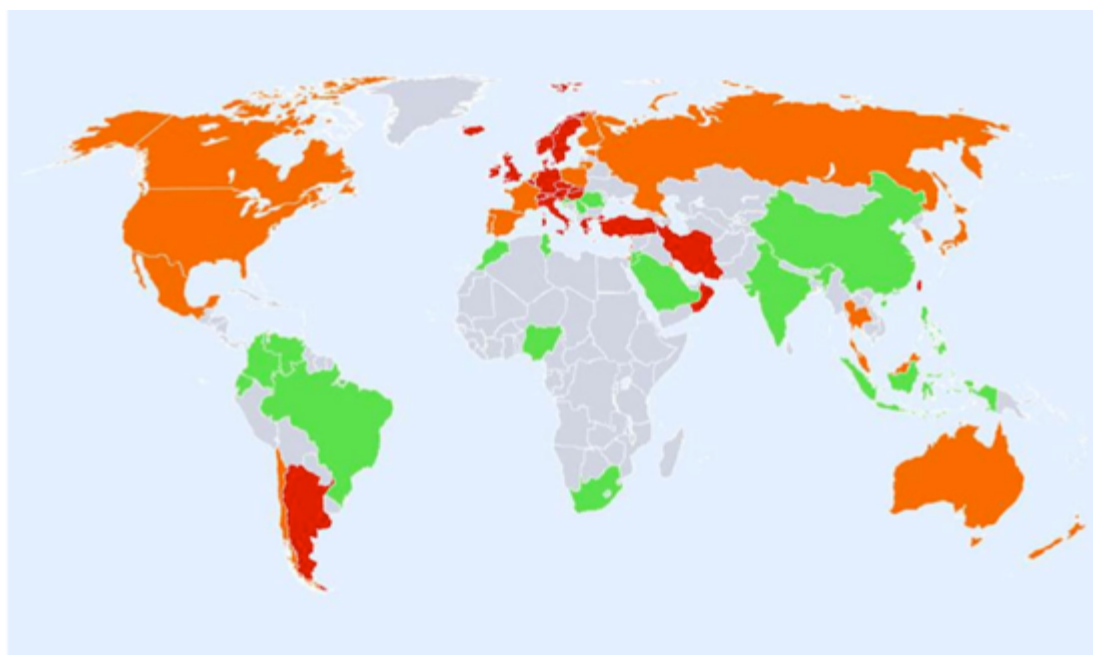
A distribuição geográfica do número de FEPF por ano, evidenciada com a codificação por cores é visível nas figuras 9, 10 e 11 respectivamente para as homens, mulheres e ambos.



**Figura 9:** Distribuição mundial dos índices de FEPF no homem nos países onde as estimativas estão disponíveis. Os países são codificados por cores, vermelha (incidência anual > 150 / 100.000), laranja (100-150 / 100.000) ou verde (<100 / 100.000) (J. A. Kanis et al., 2012).

Nos homens identifica-se uma faixa de países de elevado risco que se estende desde o norte da Europa Ocidental (Islândia, Irlanda, Finlândia, Dinamarca, Suécia e Noruega), a leste à Federação Russa e para baixo através do centro de Europa (Bélgica, Alemanha, Áustria e Suíça), posteriormente, para o oeste sul (Grécia, Hungria, República Checa e Eslováquia) e daí para o Irão, Kuwait e Omã. Outros países de elevado risco para os homens são Singapura, Malta, Japão, Coreia e Taiwan. As regiões com risco moderado incluem a Oceânia, China, Índia, Argentina e América do Norte. Os países de baixo risco são os países da América Latina (com a exceção da Argentina), Península Ibérica, África, Arábia Saudita e sudoeste da Ásia (Indonésia e Tailândia). Os resultados obtidos nas mulheres refletem um padrão similar ao dos homens (figura 10). A diferença mais

significativa diz respeito às mulheres russas que ao contrário dos homens, apresentam apenas um risco moderado.

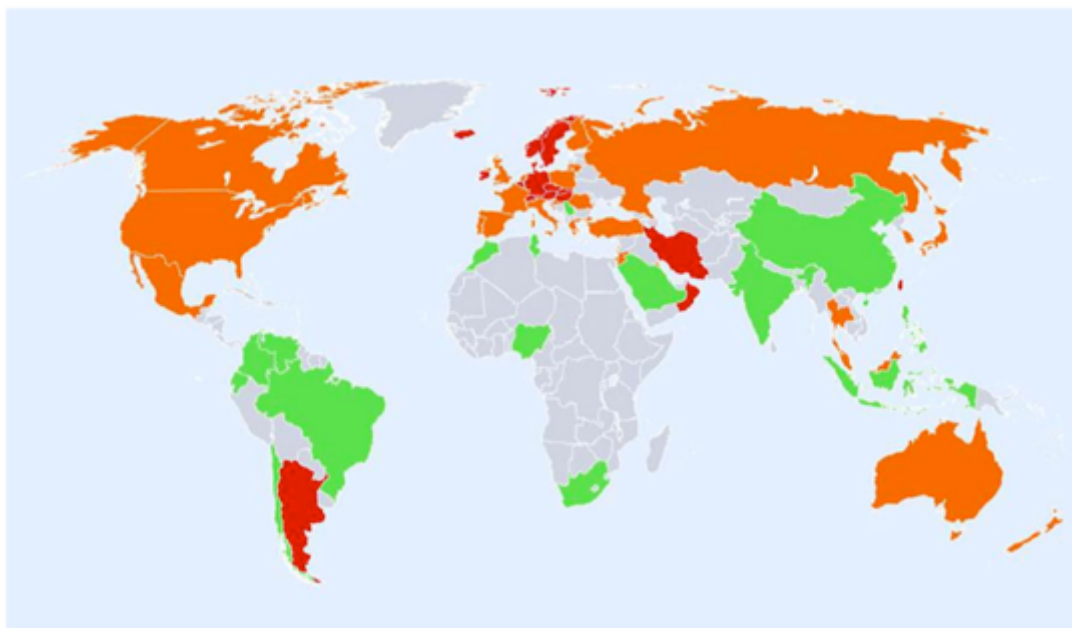


**Figura 10:** Distribuição mundial dos índices de FEPF na mulher nos países onde as estimativas estão disponíveis. Os países são codificados por cores, vermelha (incidência anual > 300 / 100.000), laranja (200-300 / 100.000) ou verde (<200-100 / 100.000) (J. A. Kanis et al., 2012).

A faixa de países com maior risco estende-se desde o norte da Europa Ocidental (Islândia, Reino Unido, Irlanda, Dinamarca, Suécia e Noruega) até a Europa Central (Alemanha, Bélgica, Áustria, Suíça e Itália), para sudoeste (Grécia, Hungria, República Checa, Eslováquia, Eslovénia) e partir daí para o Líbano, Omã e Irão. Outros países de risco elevado para as mulheres são Hong Kong, Singapura, Malta e Taiwan. As regiões de risco moderado incluem a Oceânia, a Federação Russa, os países do sul da América Latina, os países da América do Norte e alguns dos países da Europa entre os quais se inclui Portugal. As regiões de baixo risco são as regiões do norte da América Latina, África, Jordânia e Arábia Saudita, Índia, China, Indonésia e Filipinas.

É interessante verificar que a maioria dos países da Europa tem um risco elevado ou moderado, com exceção da Croácia e Roménia. Quando associados o género

masculino e feminino (figura 11) a distribuição segue o mesmo padrão de comportamento que o observado isoladamente para os homens e mulheres.



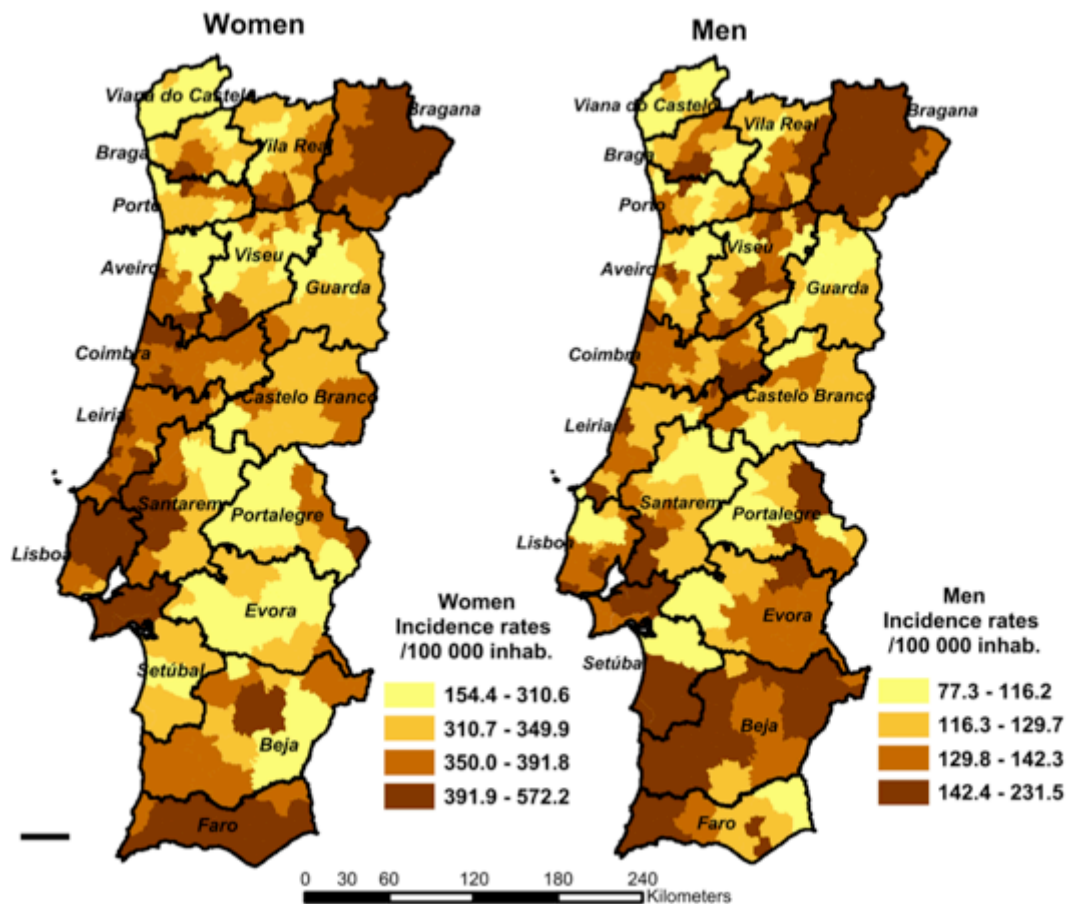
**Figura 11:** Distribuição mundial dos índices de FEPF no homem e na mulher nos países onde as estimativas estão disponíveis. Os países são codificados por cores, vermelha (incidência anual > 250 / 100.000), laranja (150-250 / 100.000) ou verde (<150 / 100.000) (J. A. Kanis et al., 2012).

Apesar do viés que possa existir na metodologia deste estudo, é indiscutível que existe uma variação significativa da incidência das FEPF no mundo. Em taxas padronizadas pela idade esta diferença atinge níveis de 10 vezes nos homens e mulheres. A diferença de incidência entre países é muito maior que a diferença entre os sexos dentro do mesmo país.

Numa análise epidemiológica realizada em Portugal referente ao período de 2000 a 2002 (De Pina et al., 2008), baseada nos registos hospitalares, foram identificadas 25.634 FEPF em doentes com idade  $\geq 50$  anos e associadas a traumatismo de baixa energia. Destas 19.759 eram mulheres com idade média de  $80,6 \pm 8,6$  anos e 5.875 eram homens com idade média de  $77,7 \pm 10,0$  anos. A incidência total a nível nacional foi 351,87 para as mulheres e 129,39 para os homens por 100.000 habitantes. Verificou-se um aumento de incidência com a idade em ambos os sexos, o mesmo aconteceu com a relação mulher/homem. A

nível nacional constatou-se a existência de uma variação da incidência média em função da região geográfica em ambos os sexos. Essas diferenças oscilam entre os 154,4 e os 572,2 (por 100.000 habitantes) nas mulheres e entre os 77,4 e os 231,5 para os homens. Na figura 12 é possível ver a distribuição espacial da media anual da incidência das FEPF em Portugal.

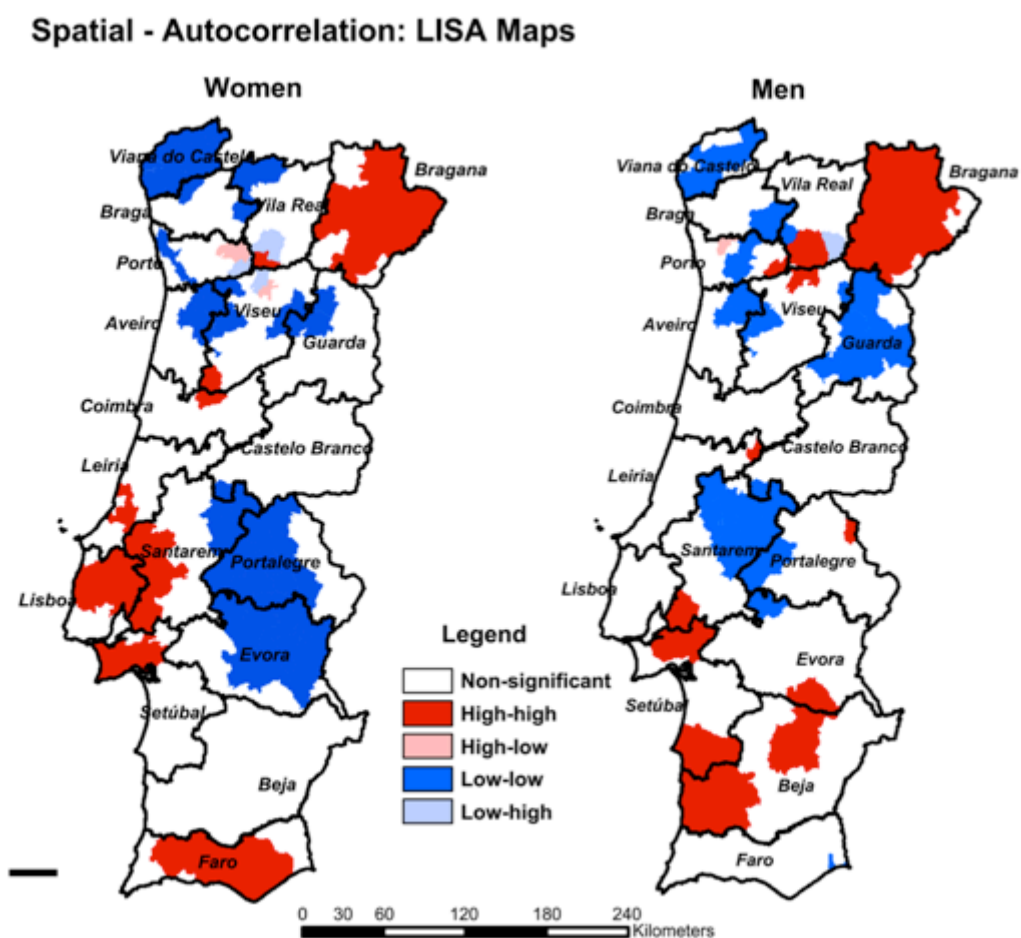
### Age standardized incidence rates - annual average



**Figura 12:** Distribuição geográfica a nível nacional das taxas de incidência padronizadas por idade ajustada pelo método EB (De Pina et al., 2008).

Foi identificada uma ligeira diferença no padrão geográfico por género. Nos homens os índices mais elevados foram encontrados no nordeste, em alguns municípios do centro e no sul do litoral. Os menores índices foram encontradas no noroeste, leste central e em alguns municípios do interior do sul. Nas mulheres, as taxas mais elevadas foram encontradas no nordeste e em toda a

faixa costeira, com exceção do noroeste e parte do centro-sul (Alentejo). As menos elevadas foram encontradas no noroeste (distritos Viana do Castelo, Porto e Aveiro) e em muitos municípios do centro interior. Os valores do índice de Moran para correlação espacial foram altos e significativos em ambos os géneros, o que demonstra uma correlação espacial positiva. Isso significa que áreas próximas tendem a ter uma incidência semelhante de FEPPF. No entanto, as taxas de incidência em mulheres apresentaram maior índice de Moran, indicando uma correlação espacial mais forte.

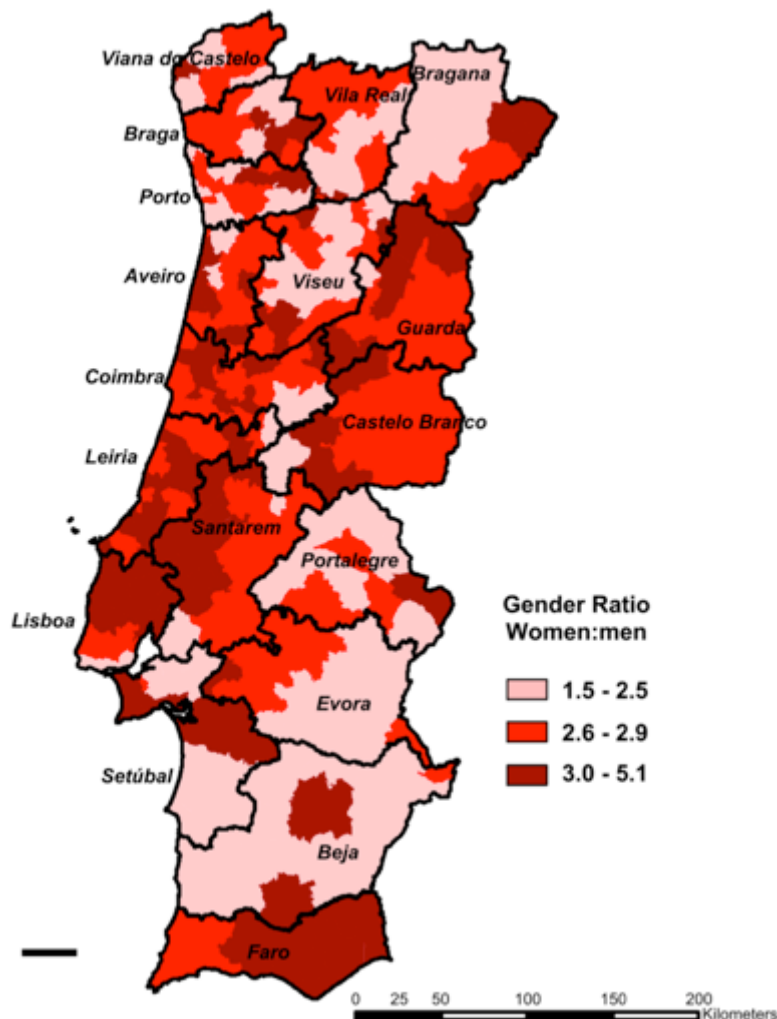


**Figura 13:** aglomerados espaciais de taxas de incidência padronizada por idade por município (De Pina et al., 2008).

Foram identificadas incidências significativamente mais elevadas (figura 13) no nordeste à volta de Bragança, assim como em alguns municípios ao redor da área costeira central (Setúbal). Para as mulheres, um número maior de municípios



mostrou um coeficiente de correlação espacial significativamente maior nesta área. Nos homens, aglomerados de altas taxas de incidência também foram encontrados na zona sul central e na zona sul costeira (Alentejo). Para as mulheres, grupos de taxas elevadas foram encontradas ao longo de quase todos os municípios algarvios. Aglomerados de taxas mais baixas para ambos os sexos foram identificados no noroeste (à volta de Viana de Castelo), alguns municípios a norte do Porto, Aveiro, Guarda e alguns municípios em torno de Santarém. A razão mulher/homem global foi de 2,7. Em mais de 50% dos municípios a razão manteve-se entre 2,5 e 3, mas identificaram-se variações geográficas com um valor mínimo de 1,5 e máximo de 5,1 (figura 14).



**Figura 14:** Distribuição geográfica da razão mulher/homem das taxas de incidência das FEFP (De Pina et al., 2008).

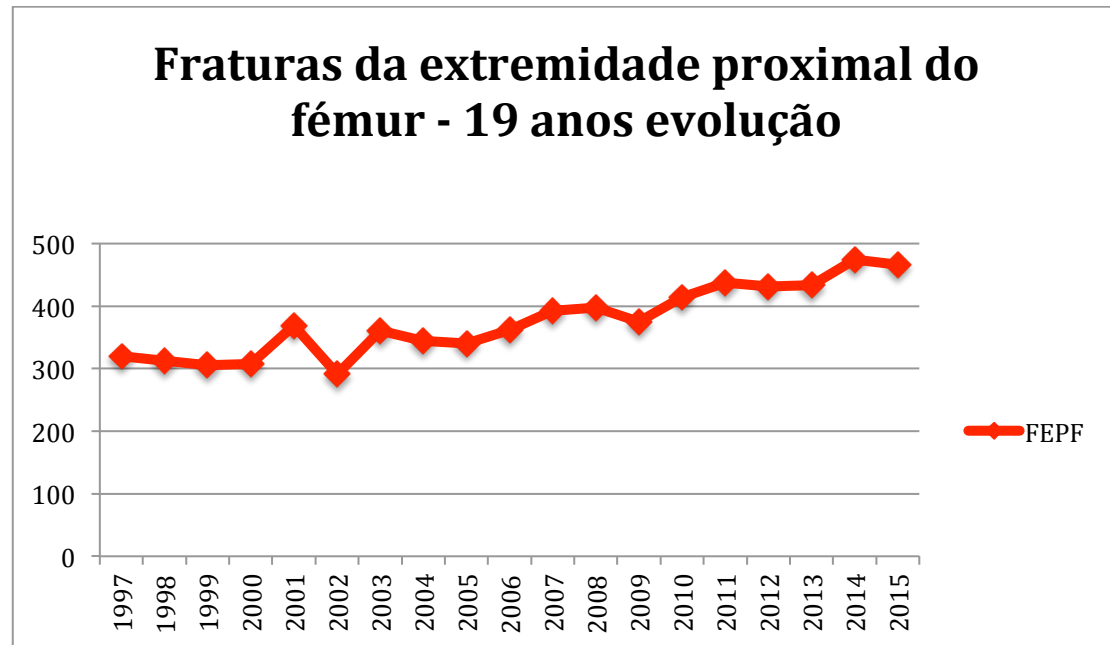


De acordo com as previsões deste estudo, baseados no envelhecimento esperado da população e tendo em conta o número de fraturas referentes ao período do estudo, o número de FEFP esperado para Portugal em 2020 será de 10.877 e em 2050 de 11.609, o que corresponde a um aumento de 27% e 36% respetivamente em relação ao período do estudo.

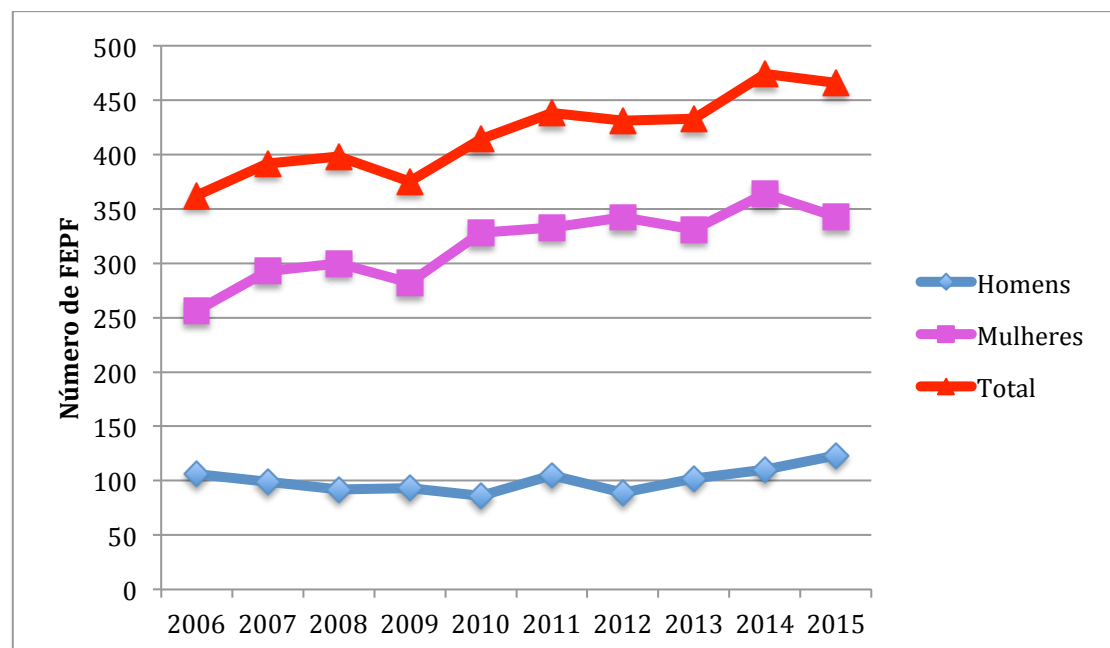
Segundo dados da Administração Central dos Sistemas de Saúde (ACSS), no ano de 2015 terão ocorrido 12.992 FEFP. Estes valores são muito superiores aos esperados nas perspetivas de alguns autores. Em 10 anos, o número de FEFP terá passado de 9523 em 2006 (DGS, 2008) para 12.992 em 2015.

O Hospital Fernando Fonseca tem uma área de referência correspondente à população da Amadora e Sintra. Segundo dados do Instituto Nacional de Estatística (INE) referentes ao recenseamento geral da população e habitação de 2011 a população residente no conselho da Amadora é de 175136 habitantes com 82342 homens e 92794 mulheres. O conselho de Sintra com base na mesma fonte tinha em 2011, 377835 habitantes com 180705 homens e 197130 mulheres. Assim, o hospital Fernando Fonseca tem uma referenciação direta de 552971 habitantes. Em 2015 os dois serviços de Ortopedia do Hospital trataram 466 FEFP. Assumindo que a população é semelhante o número de fraturas por 100.000 habitantes é de 84,3. Valor que comparado com a epidemiologia global pode ser considerado baixo (<150/100 mil). Na análise por género, em 2015 foram tratadas 343 (73,6%) mulheres com FEFP e 123 (26,4%) homens. Em ambos os casos a incidência é considerada baixa (<200/100.000 na mulher e <100/100.000 no homem). O aumento tem sido progressivo ao longo dos últimos 20 anos, atingindo os 45% entre 1996 e 2016 (figura 15). Esse aumento tem ocorrido nos dois géneros, mas de forma mais marcada nas mulheres (figura 16). Também se tem verificado um aumento progressivo na média de idades destes doentes, de uma forma mais constante nas mulheres e de uma forma mais irregular nos homens (figura 17). As fraturas trocântéricas são o tipo de FEFP mais frequente, seguidas das fraturas do colo do fémur. As fraturas subtrocântéricas constituem um número reduzido (figura 18)

Estima-se que em 1990 terão ocorrido 1,66 milhões de FEPF em todo o mundo. De acordo com as projeções epidemiológicas este número atingirá cerca de 6,26 milhões em 2050 a nível mundial (Kannus et al., 1996).



**Figura 15:** Evolução do número de FEPF entre 1997-2015 (estatística do hospital Fernando Fonseca).



**Figura 16:** Evolução do número de FEPF entre 2006-2015 por género (estatística do hospital Fernando Fonseca).

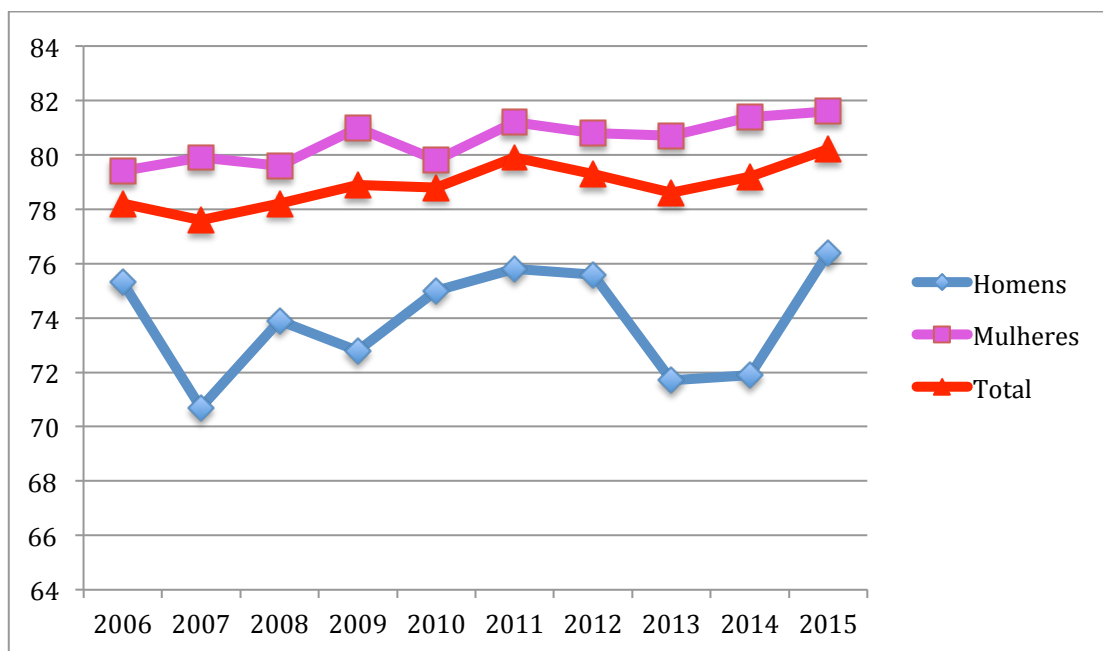


Figura 17: Evolução da média de idades por género entre 2006-2015 (estatística do hospital Fernando Fonseca).

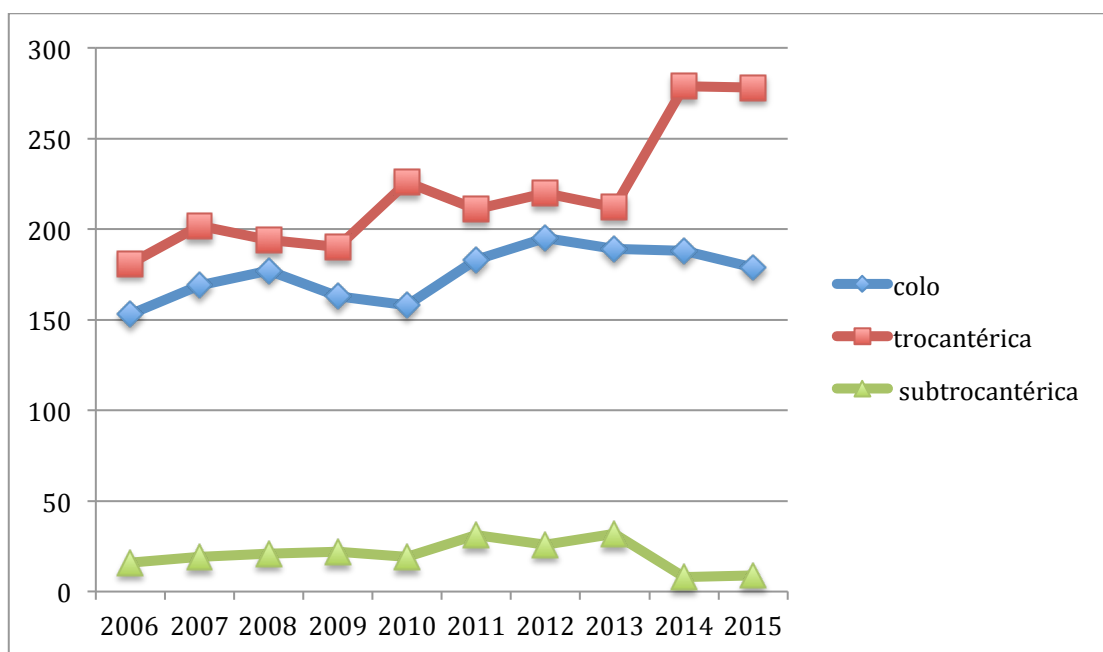


Figura 18: Evolução do número de FEPF por tipo de fratura entre 2006-2015.

Este número será em grande parte devido ao envelhecimento da população mundial. No entanto, a incidência destas fraturas por idade também aumentou

nas últimas décadas e em muitos países este aumento ainda não estabilizou. Nos homens este aumento continua inabalável em quase toda a parte do mundo.

As razões para o aumento do número por idade não está totalmente compreendido. O aumento das quedas nos idosos (ajustadas pela idade) e a deterioração da qualidade óssea ajustada à idade (resistência, densidade mineral) pode explicar em parte o fenómeno. O aumento do número de idosos será mais acentuado na Ásia, América Latina, Médio Oriente e África que na Europa e América do Norte. É nessas regiões que se espera o maior aumento do número de FEPP. Prevê-se que essas regiões serão responsáveis por mais de 70% dos 6,26 milhões de FEPP previstas para 2050. A incidência das FEPP varia consideravelmente de população para população e de raça para raça, mas aumenta exponencialmente com a idade em cada grupo. As incidências mais elevadas foram descritas nos caucasianos do norte da Europa (Escandinávia) e América do Norte. Na Finlândia em 1991 a incidência foi de 1,1% para as mulheres e de 0,7 % para os homens com mais de 70 anos de idade. Com o envelhecimento da população em todo o mundo, a idade média dos doentes com FEPP está a aumentar rapidamente. Entre 1970 e 1991, a idade média dos doentes finlandeses do sexo masculino aumentou dramaticamente de 52,9 anos para 69,0 anos. Nas mulheres os números correspondentes foram de 71,6 para 78,9 anos. Estudos epidemiológicos mostram um aumento das fraturas trocânticas em relação às fraturas do colo do fémur. O seu aumento relativo cresce com a idade após os 60 anos na mulher, se bem que o seu aumento tenha sido identificado em ambos os sexos e em todas as idades durante as últimas décadas.

Apesar de existir algum sucesso na inversão da tendência do número de FEPP previstas em algumas regiões do mundo, os relatórios atualizados continuam a descrever um aumento da incidência das FEPP em outras regiões. Por conseguinte, é impossível determinar se o número de FEPP de 6,26 milhões previsto para 2050 será realmente atingido.

O número de fraturas trocânticas parece aumentar progressivamente com a idade e ao contrário do que sucede com as fraturas do colo do fémur, os doentes parecem ter maior morbilidade e mortalidade (Kannus et al., 1996). Os custos também são mais elevados com as fraturas trocânticas.

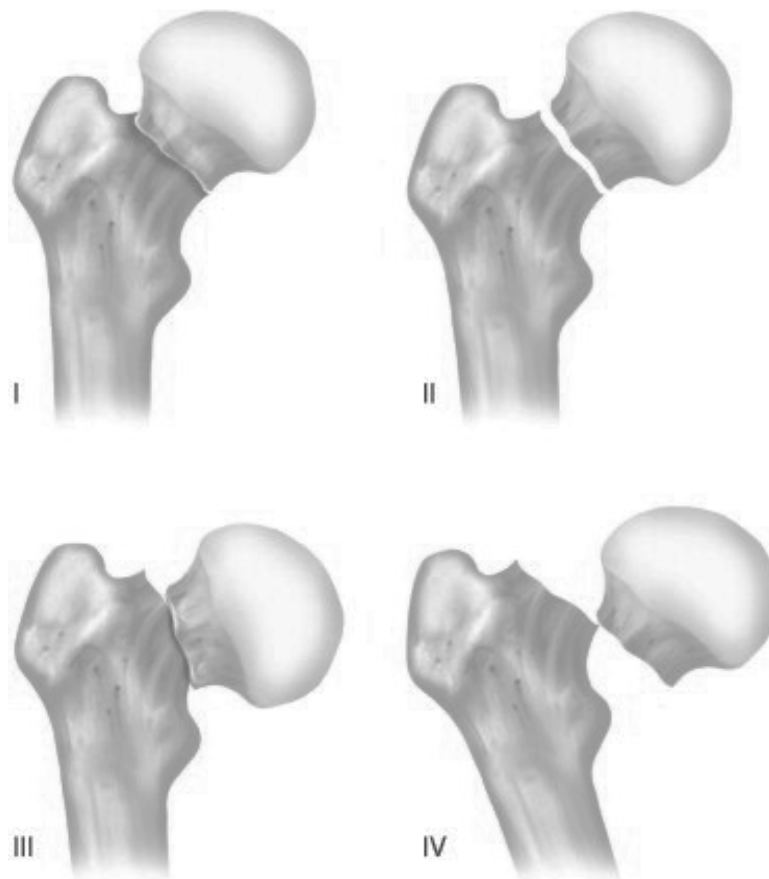
## **1.2. Tipos de fraturas**

As FEPP são habitualmente classificadas em três diferentes grupos: as fraturas do colo do fêmur; as fraturas trocântéricas e as fraturas subtrocântéricas. Estas fraturas têm um comportamento diferente numa perspetiva mecânica, biológica, complicações e prognóstico.

### **1.2.1. Fraturas do colo do fêmur**

Em 1961 Garden et al definiram as fraturas do colo do fêmur como fraturas subcapitais em que o local do traço de fratura estava compreendido entre a cabeça do fêmur e a região trocântérica (Garden, 1961). Estes autores perceberam a importante diferença entre fraturas estáveis e instáveis. Baseados na posição e deslocamento dos fragmentos ósseos, demonstraram que nas fraturas instáveis a probabilidade de lesão dos vasos da cabeça femoral é maior e como consequência, maior risco de necrose avascular da cabeça do fêmur.

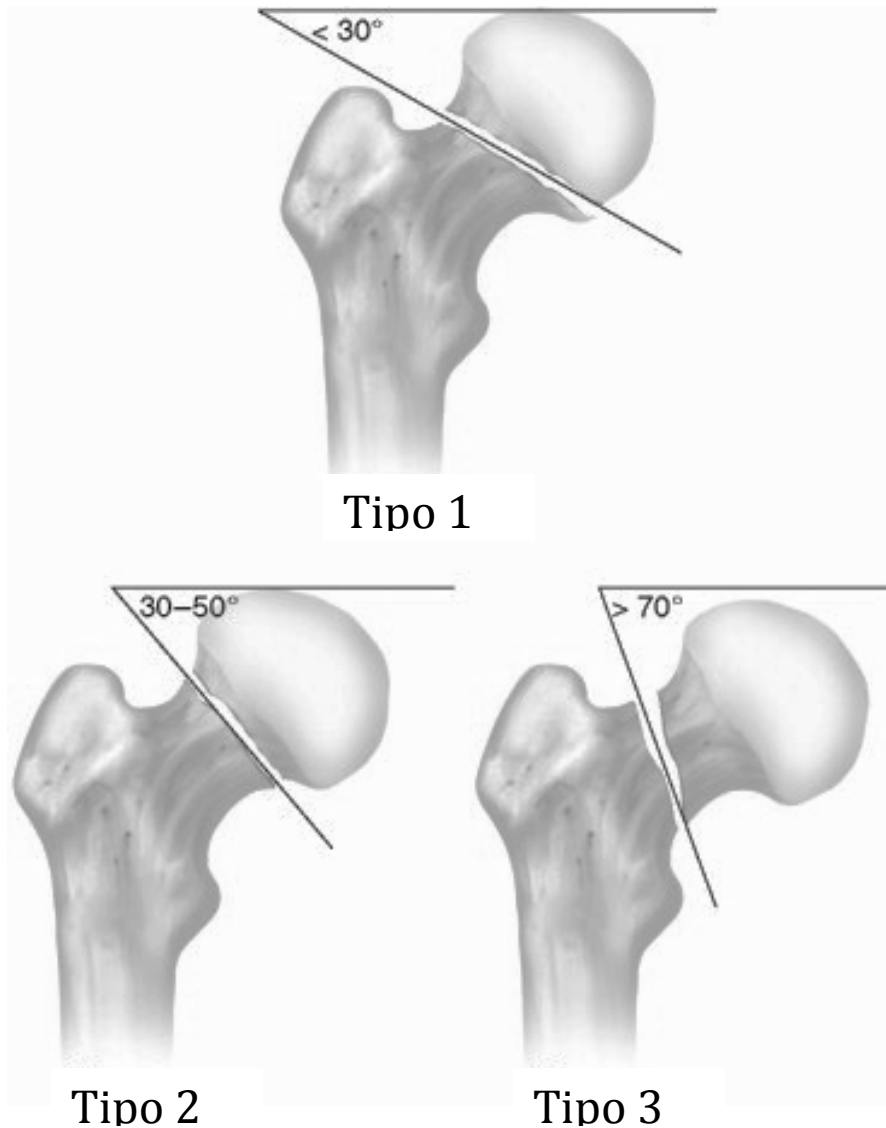
Muitos autores definiram critérios de classificação das fraturas do colo fêmur que indicam diferenças no prognóstico de acordo com o tipo de fratura. A primeira classificação das fraturas do colo do fêmur foi publicada em 1823 por Cooper que distinguia dois tipos de fraturas, as intracapsulares e a extracapsulares (A. Cooper, 1973). Waldenström em 1924 classificou estas fraturas em função do tipo de deslocamento dos fragmentos em fraturas de adução ou de abdução (Waldenström, 1924). Muitas outras classificações foram desenvolvidas. As atualmente mais utilizadas são as de Garden, Pawels e da AO. Garden definiu quatro diferentes tipos de fratura em função da posição e deslocamento da cabeça femoral na radiografia efetuada em posição ântero-posterior (AP). O tipo I inclui fraturas com um traço incompleto através do colo femoral e uma posição em valgo do fragmento proximal. No tipo II a fratura é completa, mas não existe deslocamento entre os fragmentos. No tipo III ocorre um deslocamento inferior a 50% do diâmetro do colo femoral e no tipo IV ocorre um deslocamento superior a 50% ou mesmo uma dissociação total. (Figura 19)



**Figura 19:** Classificação de Garden.

Esta classificação fornece informação sobre o prognóstico de necrose avascular da cabeça do fêmur. As fraturas tipo I têm uma probabilidade de necrose avascular inferior a 5%. Nas fraturas tipo II a necrose ocorre em menos de 10% dos casos. Nas fraturas tipo III este valor é superior a 50% e nas do tipo IV superior a 80%.

Pawels definiu na sua classificação três tipos diferentes de fratura com base no ângulo formado entre o traço de fratura e uma linha horizontal na radiografia em projeção AP (figura 20).

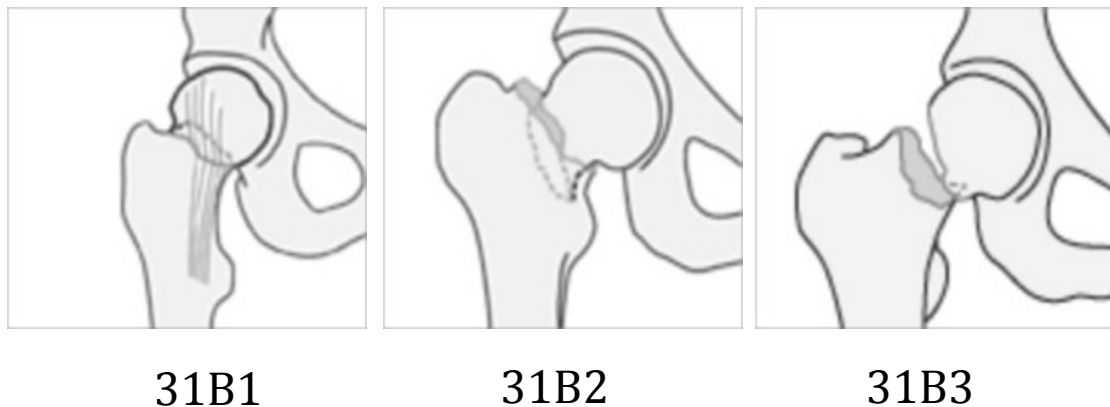


**Figura 20:** Classificação de Pauwels.

O valor prognóstico desta classificação está associado à probabilidade de pseudartrose em função da inclinação do traço de fratura que tem como consequência uma maior instabilidade. Nas fraturas tipo 1 ( $0-30^\circ$ ) o risco de pseudartrose é inferior a 5%, nas fraturas tipo 2 ( $30-70^\circ$ ) têm um risco de pseudartrose inferior a 10% e as fraturas tipo 3 o risco é superior a 25%.

A classificação AO (Arbeitsgemeinschaft für Osteosynthesefragen, Suíça, 1958) desenvolveu uma classificação alfanumérica para as fraturas dos ossos longos do organismo. Assim as fraturas do colo do fêmur incluem três subtipos (31B1, 31B2 e 31B3). O número três identifica o osso – fêmur, o 1 a zona proximal do

fémur, o B a posição no colo do fémur e os números 1 a 3 definem os diferentes tipos de fratura. As fraturas 31B1 são as fraturas subcapitais sem deslocamento ou com deslocamento mínimo. As fraturas 31B2 são fraturas transcervicais ao nível da porção média do colo ou ao nível da base. As fraturas 31B3 incluem as fraturas subcapitais com deslocamento (figura 21).



**Figura 21:** Classificação AO para as fraturas colo do fémur.

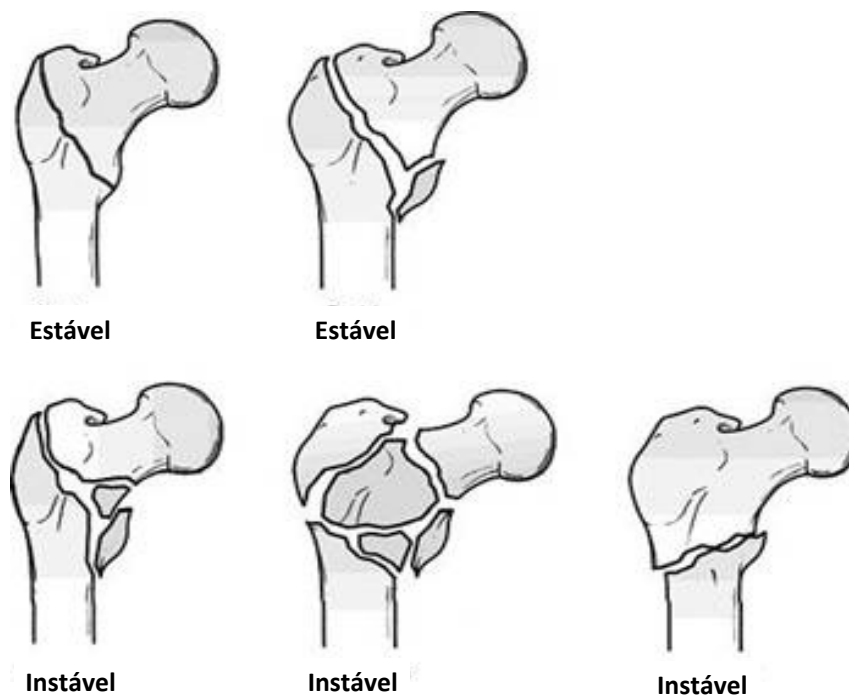
Esta classificação está organizada em ordem crescente de gravidade em função da complexidade da fratura.

### **1.2.2. Fraturas trocantéricas**

A terminologia das fraturas da região trocantérica é bastante confusa e as primeiras classificações eram muitas vezes mal interpretadas. (Lorich, Geller, & Nielson, 2003; Schipper, Marti, & van der Werken, 2004). As classificações de Evans (E. M. Evans, 1949), Boyd e Griffin (H. B. Boyd & Griffin, 1949), Boyd e Anderson (H. Boyd & Anderson, 1961), Jensen (J. S. Jensen, 1980), AO/ASIF (Müller, Koch, Nazarian, & Schatzker, 1990) e OTA (Association, 1996) referem-se a estas fraturas como fraturas trocantéricas. Kyle (R. F. Kyle, Gustilo, & Premer, 1979) e muitos dos seus seguidores usam o termo fraturas intertrocantéricas para descrever estas fraturas. Evans deu um importante contributo para o conhecimento destas fraturas ao publicar o seu sistema de classificação (figura 22) baseado na estabilidade do padrão de fratura e no



potencial de converter uma fratura instável numa redução estável. Para ele a chave para se obter uma redução estável era a redução e restauração da continuidade da cortical pósteromedial. Desta forma, as fraturas estão divididas em dois grupos diferentes, estáveis ou instáveis, em função da integridade da cortical pósteromedial. As fraturas estáveis são aquelas em que há integridade da cortical pósteromedial ou esta é pouco cominutiva, as fraturas instáveis são aquelas em que a cortical pósteromedial é muito cominutiva. Evans constatou ainda que o padrão de obliquidade reversa tem uma instabilidade intrínseca pela tendência para o desvio medial que tem a diáfise do fêmur.



**Figura 22:** Classificação de Evans.

A classificação alfanumérica da AO (figura 23) divide estas fraturas em três grupos, os quais são divididos em três subgrupos em função da obliquidade e número de fragmentos da fratura. No primeiro grupo as fraturas são simples (em duas partes) com a típica linha de fratura estendendo-se do grande trocânter

para a cortical interna. A cortical externa do grande trocânter permanece intacta. No segundo grupo as fraturas são cominutivas com um fragmento pósterio-interno, mas a cortical externa do grande trocânter permanece intacta. Neste grupo as fraturas são instáveis. A sua instabilidade será tanto maior quanto maior for o fragmento pósterio-interno. No terceiro grupo a linha de fratura estende-se da cortical externa à cortical interna. Estas fraturas são por isso designadas de intertrocântéricas. Este grupo inclui a fratura de obliquidade reversa.



**Figura 23:** Classificação AO/ASIF para as fraturas trocântéricas.

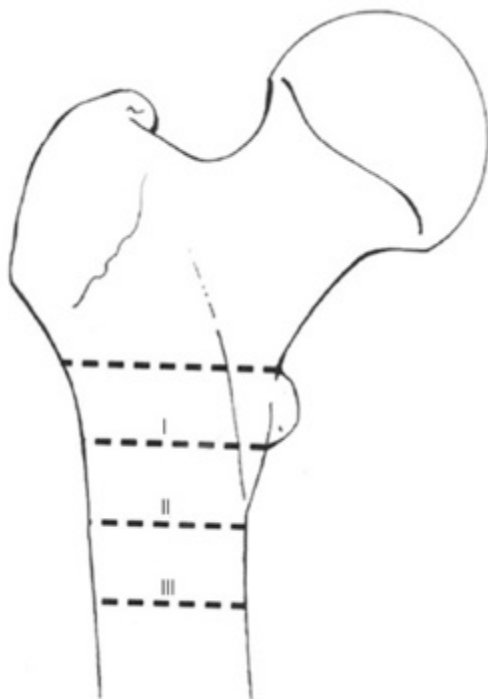
Vários estudos documentaram que os resultados eram fracamente reproduzíveis em função do tipo de classificação (Gehrchen, Nielsen, & Olesen, 1993). Na realidade o mais importante é definir se a fratura é estável ou instável com base no estado da cortical pósterio-interna. O padrão de instabilidade está presente quando a cortical pósterio-interna é cominutiva, quando ocorre uma extensão subtrocanterica ou no padrão de obliquidade reversa. A abordagem terapêutica destas fraturas, que de forma intencional não abordámos, deve ter em conta o padrão de estabilidade.

### **1.2.3. Fraturas subtrocântéricas**

As fraturas subtrocântéricas são as fraturas que ocorrem até 5 cm abaixo do pequeno trocânter. Estas são as FEFP de mais difícil manuseamento e ocorrem

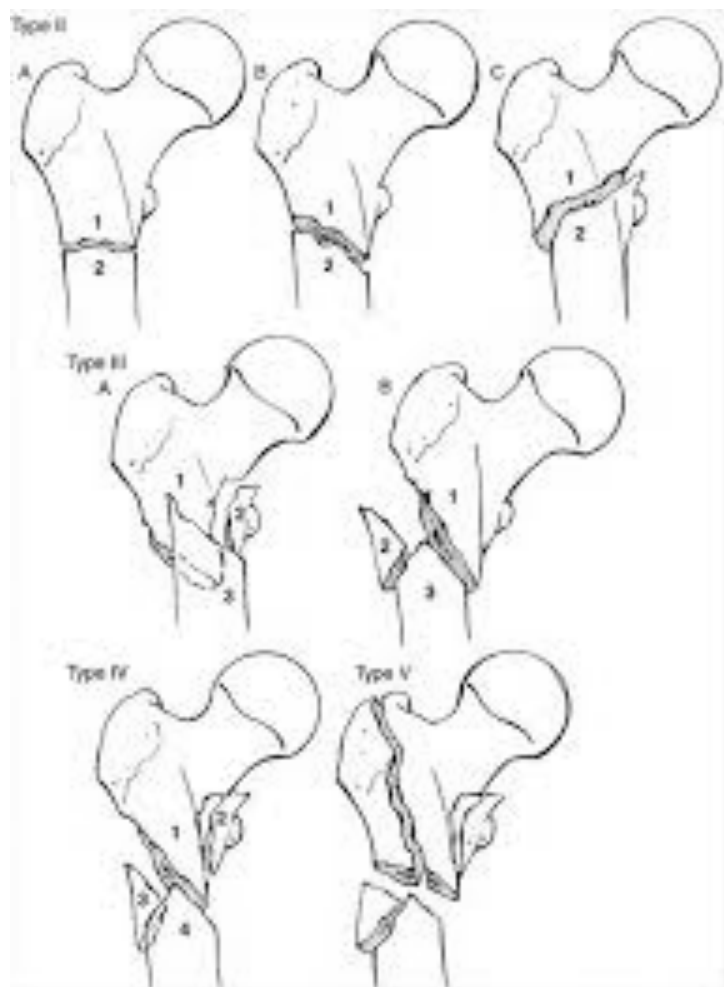
de forma característica em dois grupos distintos. Nos jovens adultos, relacionadas com traumatismos de alta energia e no idoso, associadas às fraturas osteoporóticas.

Existem diferentes classificações das fraturas subtrocantéricas baseadas no padrão anatómico e no mecanismo da fratura. A Classificação de Fielding (figura 24) é uma classificação puramente anatómica que descreve a posição do traço de fratura principal em relação à posição do pequeno trocânter (J. Fielding, 1973).



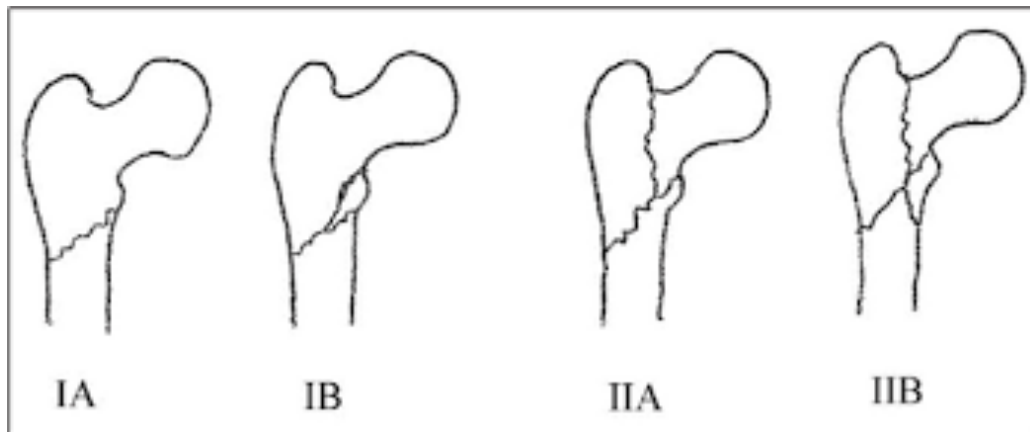
**Figura 24:** Classificação de Fielding.

A classificação de Seinsheimer (figura 25) tem em linha de conta os fatores que afetam a estabilidade da fratura (Seinsheimer, 1978). Introduz o conceito do suporte da cortical pósterio-interna que tem um efeito direto sobre a estabilidade. Também fornece a informação de que quanto mais distal for o traço primário da fratura, maior é a incidência de complicações.



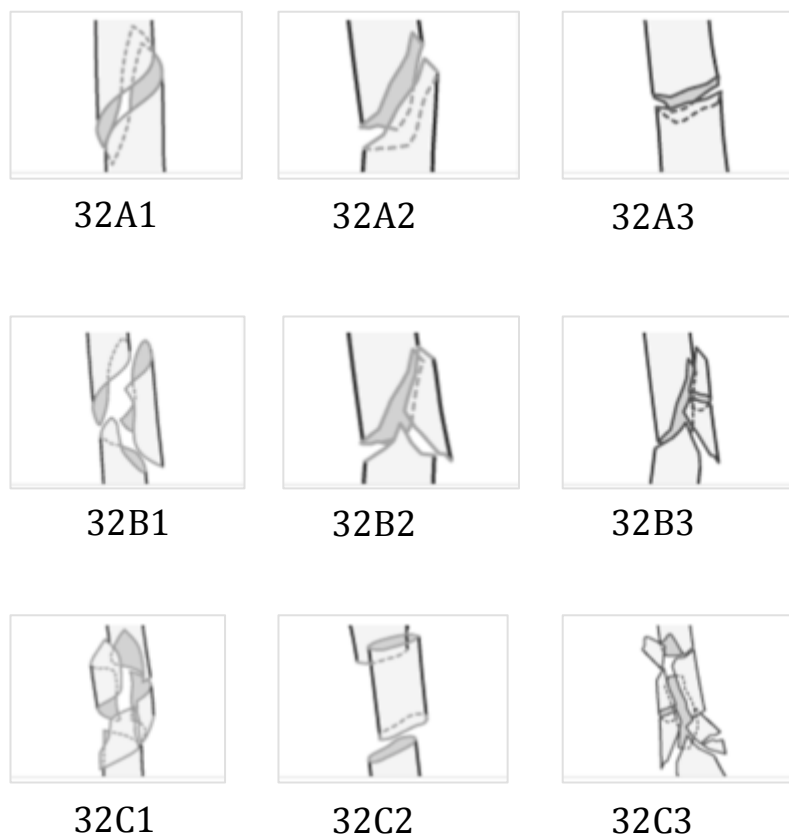
**Figura 25:** Classificação de Seinsheimer.

A classificação de Russel-Taylor (I e II com os subgrupos A e B) é baseada na integridade da fosseta piriforme (figura 26). Esta classificação também tem em consideração o envolvimento do grande e do pequeno trocânter. Apesar de servir como orientação para uma técnica cirúrgica em particular, o encavilhamento endomedular, a integridade da fosseta piriforme no encavilhamento, já não é tão importante como no passado. Isto devido a um melhor conhecimento do ponto de entrada anatômico e também à disponibilidade de implantes com um melhor desenho.



**Figura 26:** Classificação de Russell Taylor.

Na classificação AO estas fraturas pertencem ao grupo 32, com os subgrupos A, B e C (figura 27). No grupo A a fratura é simples. No grupo B a fratura tem uma cunha e no grupo C existe a uma fratura complexa.



**Figura 27:** Classificação AO das fraturas subtrocantéricas

### **1.3. Fatores de risco**

#### **1.3.1. Fatores biomecânicos – quedas**

No início da década de 90, a pesquisa de Hayes et al.(1996), demonstrou que mais de 90% das FEPPF estão associadas a quedas. Desde essa altura foram identificados vários fatores relacionados com a queda e aparecimento da fratura. Alguns podem ser submetidos a intervenção com o objetivo de reduzir a incidência das fraturas. Estes incluem: deficiências de equilíbrio (S Boonen, Broos, & Dequeker, 1996; Kulmala et al., 2007); deficiências neuromusculares e musculoesqueléticas (Myers, Young, & Langlois, 1996); tipo de queda (Greenspan et al., 1998); gravidade e velocidade da queda (Hayes et al., 1996); presença de programas de proteção ineficazes (Sabick, Hay, Goel, & Banks, 1999); compromisso cognitivo (Formiga et al., 2008); medo de cair e a presença de doença grave (Luukinen, Koski, Laippala, & Kivelä, 1997); declínio da acuidade visual, proprioção e/ou insuficiência circulatória transitória (Cumming, Klineberg, & Katelaris, 1996; J. A. Grisso et al., 1991); integração sensitivo-motora deficiente (Slemenda, 1997) e perturbações inesperadas são determinantes adicionais.

#### **1.3.2. Inatividade física**

A inatividade física atua como um fator de risco importante para o aparecimento de FEPPF, aumentando em cerca do dobro o risco (C. Cooper, Barker, & Wickham, 1988; Coupland, Wood, & Cooper, 1993; S R Cummings et al., 1995; Lyritis, 1996; Wickham et al., 1989). Na verdade, devido ao impacto negativo sobre a saúde óssea, fisiologia muscular, massa muscular, estado geral de saúde, e da exposição de vitamina D (Looker & Mussolino, 2008; Sato, Inose, Higuchi, Higuchi, & Kondo, 2002), a inatividade física é atualmente tida como o fator explicativo mais importante para o aumento dos índices de FEPPF.

### **1.3.3. Sarcopenia**

Vários autores associam a presença de debilidade muscular a respostas reflexas mais lentas (Luukinen et al., 1997), o que aumenta o risco de queda devido a perturbações inesperadas com o consequente aumento do risco de FEPP (N. Bean, Bennett, & Lehmann, 1995; Farmer & Harris, 1989; Hayes et al., 1996). Um baixo índice de força muscular também pode aumentar o risco de FEPP (C. Cooper, Barker, & Wickham, 1988) devido ao impacto negativo que provoca a longo prazo sobre a densidade mineral óssea (DMO) (Birge, 1993) e à diminuição da capacidade muscular em absorver o traumatismo (Nielson & Bouxsein, 2009). De forma não surpreendente, o aumento do risco de queda e FEPP tem sido associado a deficiências musculares ao nível da perna (Kulmala et al., 2007), anca e coxa (Dargent-Molina et al., 1999; S. Lord & Ward, 1994; Slemenda, 1997; R. Wilson, 2006), redução generalizada da força muscular (S R Cummings et al., 1995; S. Lord & Ward, 1994) e disfunção dos membros inferiores (J. Grisso & Kelsey, 1997).

### **1.3.4. Antropometria**

Uma maior altura parece estar associada a um risco mais elevado de FEPP (Birge, 1993; Cawthon et al., 2008; B Y Farahmand, Michaëlsson, Baron, Persson, & Ljunghall, 2000; Greenspan et al., 1998; Høidrup & Sørensen, 2001; Owusu, Willett, & Ascherio, 1998). Existe também uma associação consistente entre um IMC baixo e maior risco de FEPP (J. Kanis et al., 1999), especialmente entre os homens caucasianos (Langlois et al., 1998; Mussolino, Looker, Madans, Langlois, & Orwoll, 1998). Esta associação é particularmente forte em indivíduos com DMO baixa e em que tenha ocorrido uma perda de peso que ultrapasse os 10% em relação ao peso inicial (Langlois et al., 2001). Parker et al. (2008) avaliaram o perímetro ao nível das ancas em mulheres com FEPP e a maioria foram consideradas como magras (E. Parker, Pereira, Virnig, & Folsom, 2008). No

entanto, outros autores identificaram nos seus doentes a tendência para serem obesos (Cumming & Klineberg, 1994; Maffulli, Dougall, Brown, & Golden, 1999) e outros identificaram nos seus estudos taxas idênticas de obesos e magros (E. K. Dretakis & Christodoulou, 1983).

### **1.3.5. Estrutura óssea**

Apesar de as FEPP serem a consequência mais grave da osteoporose, a literatura é inconsistente em demonstrar que DMO reduzida seja universalmente preditiva de uma futura fratura. Enquanto que num estudo a DMO ao nível do colo do fémur foi fortemente preditiva de FEPP no homem e mulher (Olof Johnell et al., 2005), vários outros estudos têm relatado uma sobreposição considerável da DMO, idade e género entre os doentes com FEPP e o grupo controle em idades acima dos 70 anos (C. Cooper et al., 1988; S R Cummings et al., 1995; Farmer & Harris, 1989; Wickham et al., 1989). Além disso, Wei et al. (2001) verificaram que o efeito de fatores de risco para FEPP, impacto direto na anca, acidente vascular cerebral anterior, queda de lado, diminuição da mobilidade funcional ou IMC baixo permanece o mesmo independentemente da densidade óssea do colo femoral (Wei, Hu, & Wang, 2001). No entanto, a DMO foi correlacionada de forma significativa com a mobilidade funcional e o baixo IMC, os quais são preditivos de quedas que podem resultar em FEPP. Foi também constatado que a DMO é um preditivo mais fraco para as fraturas trocântéricas do que para as fraturas intracapsulares (Fox, Cummings, Williams, & Stone, 2000). Outros estudos revelam índices de osteoporose semelhantes entre os doentes com FEPP e o grupo de controlo (S R Cummings, Kelsey, Nevitt, & O'Dowd, 1985; Fitzpatrick et al., 2001). Além disso, os asiáticos, que têm densidades minerais ósseas semelhantes ou mais baixas do que os caucasianos e têm dietas pobres em cálcio, têm uma incidência mais baixa de FEPP, especialmente nas mulheres (L. Yan, Zhou, Prentice, Wang, & Golden, 1999). Os modelos matemáticos também não conseguem explicar o aumento das FEPP com a idade, com base exclusiva nos níveis de DMO (S R Cummings & Nevitt, 1989). Além disso, os doentes com osteoartrose têm DMO maior do que a normal e não estão protegidos contra as



FEPF (Arden, Griffiths, Hart, Doyle, & Spector, 1996). Estes dados são um forte indício de que a DMO baixa não contribui por si só como um fator de risco para FEPF. Estes fatores incluem as características da queda, a geometria da anca, o tamanho do corpo, o grau de cobertura das partes moles em torno da anca e a presença de fraca capacidade de resposta do músculo e fraqueza muscular (Cumming & Klineberg, 1994; Dargent-Molina et al., 1999; Farmer & Harris, 1989; Fitzpatrick et al., 2001; Lau, Lee, & Suriwongpaisal, 2001; E. Parker et al., 2008; Slemenda, 1997). Muitas doenças crônicas associadas à idade como a osteoartrose e doença de Parkinson aumentam significativamente o risco de queda e têm como consequência um aumento do risco de FEPF (S Boonen, Dequeker, & Pelemans, 1993; Nevitt, Cummings, Kidd, & Black, 1989). Além disso, as arritmias, a hipotensão postural e as neuropatias periféricas podem aumentar o risco de queda e de FEPF (Azhar et al., 2008). O mesmo sucede com a demência (Buchner & Larson, 1987) e outras doenças neurológicas como o AVC (Christodoulou & Dretakis). Assim como a diabetes (Schwartz et al., 2001), o hipertireoidismo (S Boonen, Broos, & Haentjens, 1999) e as condições médicas associadas à osteoporose (Poór, Atkinson, O'Fallon, & Melton, 1995). Formas de incapacidade (J. A. Grisso et al., 1994) associadas a aumento do risco de queda, como o uso de auxiliares de marcha e a imobilização prolongada (Lau et al., 2001) também aumentam o risco de FEPF. A presença de comorbilidades também aumenta o risco de reinternamento após FEPF e interfere no resultado final (French, Bass, Bradham, Campbell, & Rubenstein, 2008).

#### **1.3.6. Alterações cognitivas**

Além dos fatores já mencionados, a depressão e ou a presença de uma ou mais limitações cognitivas aumentam o risco de queda e por consequência do risco de FEPF (Birge, 1993; S Boonen et al., 1993; French et al., 2008; Greenspan, Myers, Maitland, Resnick, & Hayes, 1994; Z. Guo, Wills, Viitanen, Fastbom, & Winblad, 1998; Hasegawa, Suzuki, & Wingstrand, 2007; R Q Ivers, Norton, Cumming, Butler, & Campbell, 2000; Lichtenstein, Griffin, Cornell, Malcolm, & Ray, 1994; Nevitt et al., 1989). A presença dessas alterações cognitivas é ainda responsável

pela maior dificuldade da recuperação no pós-operatório e aumento do risco de queda após FEPP (L Clemson, Cumming, & Roland, 1996).

Pessoas com a percepção de um *stress* elevado têm maior risco de ter uma fratura osteoporótica, em especial de FEPP (A. B. Pedersen et al., 2016).

### **1.3.7. Alterações da visão**

As alterações da acuidade visual podem ser um fator de risco independente para FEPP. Este aspeto foi posto em evidência por vários autores (R Q Ivers et al., 2000; Rebecca Q Ivers, Cumming, Mitchell, Simpson, & Peduto, 2003; Pfister, Mcjunkin, & Santrock). A acuidade visual reduzida também tem sido associada a FEPP que ocorrem durante o internamento hospitalar (Lichtenstein et al., 1994).

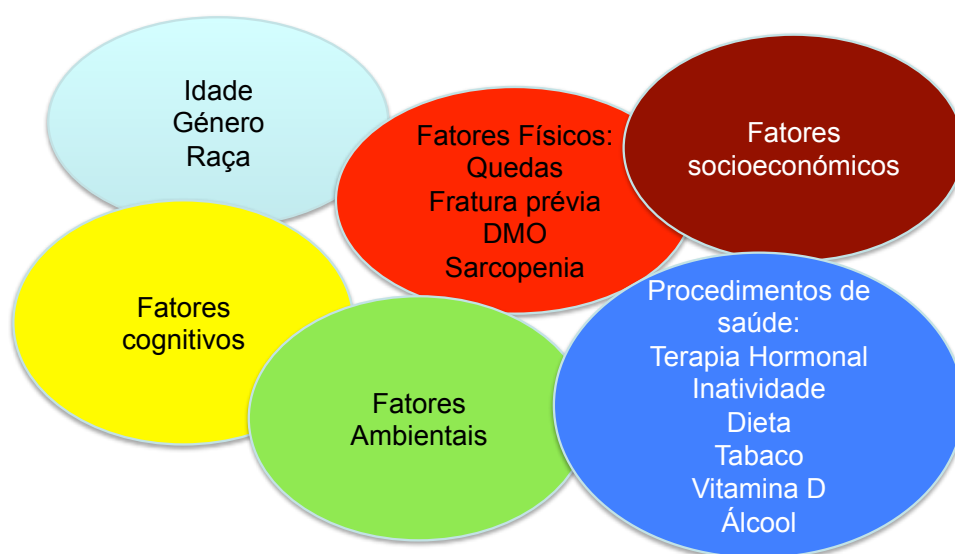
### **1.3.8. Medicamentos, álcool e outras substâncias químicas**

Os medicamentos associados ao relato de quedas e que podem dessa forma provocar FEPP são: cimetidina, ansiolíticos, hipnóticos, barbitúricos (que podem inclusive reduzir a qualidade óssea) analgésicos opioides, anti-hipertensivos, (S Boonen et al., 1993; O Johnell, Melton, Atkinson, O'Fallon, & Kurland, 1992; Nevitt et al., 1989), benzodiazepinas de ação prolongada, anticonvulsivantes e cafeína (S R Cummings et al., 1995).

Tranquilizantes, sedativos ou qualquer uma das três classes de antidepressivos estão associados a um aumento significativo de risco de queda e de FEPP (Azhar et al., 2008; Gehlbach, Avrunin, & Puleo, 2007; Schumer, Bartley, & Bloch, 2016). Também o abuso de álcool que é responsável por um tempo de reação mais lento, aumenta o risco de queda e FEPP (S R Cummings & Nevitt, 1989; J. A. Grisso et al., 1994; Roche, Wenn, Sahota, & Moran, 2005). Por sua vez o álcool também tem um efeito negativo sobre o osso, quer de forma direta por toxicidade sobre o osteoblasto, quer de forma indireta por ação hormonal (Rees, Besser, Jeffcoate, Goldie, & Marks, 1977). O uso de corticoesteroides é também um fator de risco bem documentado para FEPP (Lau et al., 2001) e pode refletir o efeito negativo sobre a DMO, tal como a levotiroxina quando utilizada em

homens (Sheppard, Holder, & Franklyn, 2002). Fumar cigarros ou cachimbo (J. Grisso & Kelsey, 1997), o consumo de chá e concentrações de flúor superiores a 0,11 mg por litro (Jacqmin-Gadda, Fourrier, Commenges, & Dartigues, 1998) também aumentam o risco de FEPP (Kannus et al., 1999).

Embora muitos programas de prevenção de FEPP sejam focalizados sobre fatores ambientais e não existam dúvidas sobre a sua responsabilidade no aparecimento das quedas (King & Tinetti, 1996), alguns autores só identificaram um risco ambiental em 25% das quedas que provocaram FEPP (Norton, Campbell, Lee-Joe, Robinson, & Butler, 1997).



**Figura 28:** Fatores de risco para FEPP

Em resumo, a idade, as alterações fisiológicas associadas à idade, baixos índices de atividade física, baixos índices nutricionais e alguns tipos de medicamentos

podem provocar FEPF por um mecanismo duplo, a redução da resistência óssea e o aumento do risco de queda. Naturalmente que existe uma sobreposição da ação dos diferentes fatores de risco (figura 28) no aparecimento das FEPF.

#### **1.4. Risco de fratura secundária**

O risco de uma nova fratura após uma FEPF é 2,5 vezes superior. Estes dados foram obtidos a partir do “Baltimore Hip Studies” e do “Epidemiologic Studies of the Elderly – (EPESE)”. Os resultados foram de 10,4 fraturas/100 pessoas anos nos doentes que tinham tido uma FEPF. Na realidade cerca de 6% dos doentes que sofrem uma FEPF desenvolvem uma segunda FEPF num período até 4 anos após a primeira fratura. Habitualmente a segunda fratura tem tendência a ter a mesma localização (trocanterica ou intracapsular) em 92% dos casos das fraturas trocantéricas e em 68% dos casos das fraturas intracapsulares. Têm ainda, a tendência para ser mais instáveis e com maior deslocamento dos fragmentos (K. E. Dretakis, Dretakis, Papakitsou, Psarakis, & Steriopoulos, 1998). Em 75% dos casos a segunda FEPF ocorre nos primeiros 48 meses após a primeira. Além disso, se a análise de Dolk estiver correta, a possibilidade que ocorram duas FEPF durante a sua vida pode atingir os 20% (Dolk, 1989). De acordo com alguns autores, os doentes podem mesmo sofrer uma terceira fratura da anca. O risco de tal suceder é de 8,6 em cada 1000 homens e de 9,8 em 1000 mulheres por ano (Schrøder, Petersen, & Erlandsen, 1993). O risco de mortalidade também parece aumentar de forma significativa. Cerca de 10% mais quando comparado com o risco existente para a 1ª fratura (Berry et al., 2007). Estes resultados chamam a atenção para a necessidade de uma prevenção secundária (Colón-Emeric et al., 2003). É por tudo isto recomendável que se instale um programa de prevenção. Não existe no entanto, consenso sob a forma e modelo a utilizar.

### **1.5. Morbilidade e mortalidade**

As FEPP representam uma das principais causas de morbilidade e mortalidade na população idosa e podem ter consequências devastadoras para o doente, família e sociedade. Vários relatórios recentes confirmam que as FEPP continuam a ser uma das principais causas de morbilidade e mortalidade entre os idosos (M. Parker & Johansen, 2006). Os índices de mortalidade após a fratura têm permanecido inalterados ao longo das últimas quatro décadas (Haleem et al., 2008). Embora existam variações geográficas, a mortalidade aos 6 e aos 12 meses após a fratura continua a ser significativa, com valores que oscilam entre os 11-23% aos 6 meses e entre os 22-29% aos 12 meses.

Num estudo realizado na Califórnia – USA (Sullivan, Husak, Aldebarmakian, & Brox, 2016) entre 2000 e 2011, os autores verificaram que os homens tinham metade do risco de ter uma FEPP, mas a taxa de mortalidade no ano seguinte à fratura era quase o dobro do das mulheres. Nos caucasianos o risco de FEPP era mais elevado, assim como a mortalidade no ano seguinte à fratura.

### **1.6. Impacto económico**

Num estudo de análise económica, o valor médio obtido para o tratamento das fraturas do colo do fémur com perda de redução, com aplicação de prótese parcial ou total foi de 26399 € (Burgers et al., 2016).

Num estudo realizado na Holanda, aproximadamente 200 milhões de euros terão sido gastos em 2010 no tratamento de fraturas associadas à osteoporose. Os custos foram mais elevados no tratamento das FEPP (11.000-13.000€ por doente) seguidos das fraturas da coluna vertebral (6.000-7.000€). Este mesmo estudo projeta um aumento dos custos de cerca de 50% entre 2010 e 2030.

Em outro trabalho realizado na Suíça (Svedbom, Ivergård, Hernlund, Rizzoli, & Kanis, 2014) referente a 2010, o número total de fraturas associadas à osteoporose foi calculado em cerca de 74.000, com 14.000 FEPP, 11.000 fraturas vertebrais, 13.000 fraturas da extremidade distal dos ossos do antebraço e 36.000 de outras (pélvis, costelas, úmero, tornozelo, clavícula, omoplata, esterno

e outras fraturas do fémur). Os custos estimados para o mesmo ano foram de 2050 milhões de francos suíços e prevê-se que ocorra um aumento de 29% até 2025. Num estudo realizado em Portugal o valor estimado do custo com cada FEPPF foi de 13.434 € durante o primeiro ano após a fratura e de 5.985 € no ano seguinte (Marques, Lourenço, da Silva & Portuguese Working Group for the Study of the Burden of Hip Fractures in Portugal, 2015). Na Alemanha, a avaliação dos custos com 108.341 FEPPF em 2002 foi estimada em 2998 milhões de euros (Konnopka, Jerusel, & König, 2009). Num outro estudo, foi calculado um custo de 103,5 milhões de dólares com 11379 FEPPF em 1995 na Áustria (Koeck et al., 2001), o que corresponde a um custo médio de 9097 dólares por doente. Na Irlanda o custo médio por doente com FEPPF foi avaliado em 9326 euros (Azhar et al., 2008). Nos EUA em 1996 terão sido gastos com esta patologia 9 biliões de dólares (Wehren & Magaziner, 2003). Estes valores embora já muito elevados terão naturalmente tendência para aumentar por várias razões, não só pelo aumento do número de fraturas, mas também por outros fatores: o aumento de sobrevivência dos doentes com FEPPF como resultado de um melhor atendimento na fase aguda; necessidade de cuidados a longo prazo porque habitualmente os sobreviventes apresentam incapacidades (Wehren & Magaziner, 2003); um maior número de adultos ultrapassa os 85 anos, os quais têm uma saúde mais precária e como consequência uma recuperação mais lenta (Scott, 1990).

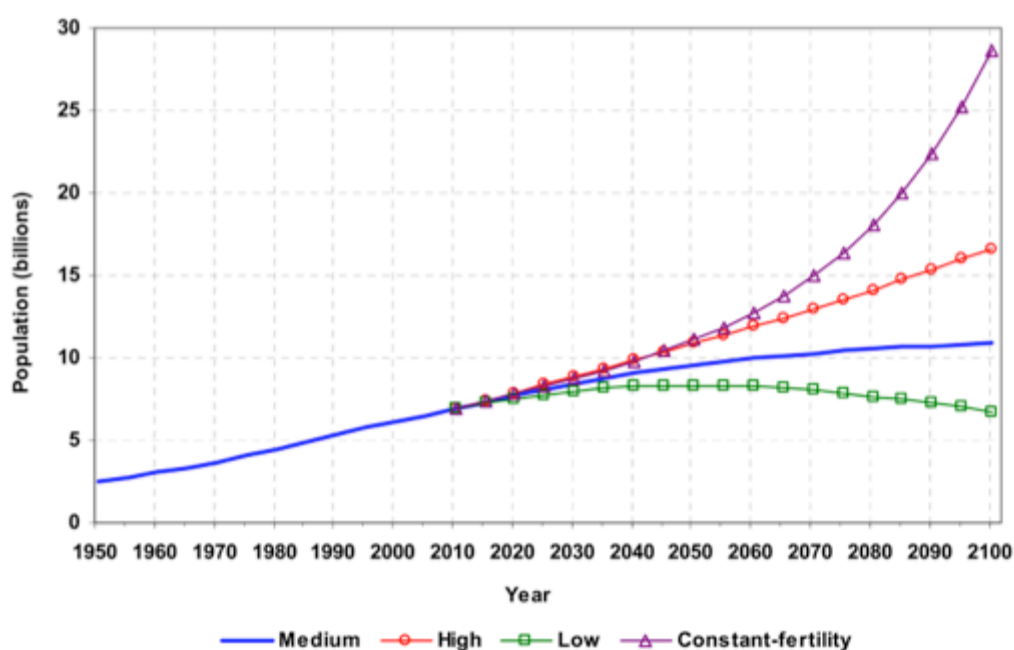
## **2 Envelhecimento da população**

A osteoporose, a sarcopenia, as fraturas osteoporóticas e em especial as FEPF são patologias cuja incidência aumenta com a idade. Numa perspetiva de saúde pública e de programação de saúde da população é muito importante conhecer os índices de envelhecimento da população. Neste subcapítulo este tema será abordado na perspetiva da população mundial e portuguesa.

A maior parte dos países desenvolvidos consideram a definição de população idosa a idade de 65 anos. Embora não exista um consenso em torno da definição de idoso as Nações Unidas consideram a idade de corte acima dos 60 anos. Em determinados locais em que a esperança média de vida é muito reduzida, como em determinadas regiões de África, esta definição não tem uma correta adaptação (World Health Organization, 2016). Nestes locais e de uma forma realista a idade acima da qual se deveria considerar o indivíduo idoso seria entre os 50 e os 55 anos. A definição de idoso continua a sofrer alterações à medida que a expectativa de vida nos países desenvolvidos tem aumentado acima dos 80 anos. Os gerontologistas verificaram que as características dos indivíduos dentro do grupo dos idosos (> 60 anos) são muito diferentes. Nos países desenvolvidos muitos dos indivíduos entre os 60 e os 75 continuam a ter uma vida ativa e são capazes de tomar conta deles próprios. Contudo, a partir dos 75 anos um número crescente de indivíduos enquadra uma síndrome de fragilidade, condição caracterizada por uma grave debilidade física e mental (Torpy, Lynm, & Glass, 2006). Por este motivo alguns autores definiram subgrupos dentro do idoso. Estes subgrupos não são consensuais, contudo o mais utilizado distingue três subgrupos, o idoso jovem (60-69), o idoso de meia-idade (70-79) e o idoso velho ( $\geq$  80) (Forman, Berman, McCabe, Baim, & Wei, 1992). Outros autores consideram o idoso velho com idade  $\geq$  85 anos (Zizza, Ellison, & Wernette, 2009).

## 2.1 Envelhecimento mundial da população

No relatório das Nações Unidas referente a 2012, publicado em 2013 (United Nations, 2013b) as estimativas da população mundial para julho de 2013 eram de 7,2 bilhões, cerca de 648 milhões mais do que em 2005, ou seja um crescimento de 81 milhões por ano. Assumindo que os níveis de fertilidade vão continuar a decrescer, ainda assim é espectável que a população mundial atinja os 9,6 bilhões em 2050 e 10,9 bilhões em 2100 (figura 29). O crescimento é mais acentuado nos países menos desenvolvidos que atingem valores de 2,3% ao ano.



Source: Population Division of the Department of Economic and Social Affairs of the United Nations Secretariat (2013). *World Population Prospects: The 2012 Revision*. New York: United Nations.

**Figura 29:** População mundial, 1950-2100 em função de diferentes projeções e variantes.

Um elevado ritmo de crescimento da população é esperado em alguns países desenvolvidos e em quase todos os países menos desenvolvidos. Em nítido contraste, espera-se que em 43 países ocorra uma diminuição da população entre 2013 e 2050 e que em 40 desses a diminuição continue entre 2050 e 2100. Em alguns destes países é esperado que ocorra um declínio da população da



ordem dos 15% em 2050. Entre eles a Bielorrússia, Bulgária, Croácia, Cuba, Geórgia, Lituânia, República da Moldávia, Federação Russa, Servia e Ucrânia.

O crescimento da população é acompanhado do envelhecimento da mesma, não só nos países desenvolvidos, mas também nos países em vias de desenvolvimento, embora de forma menos intensa. Nos países em vias de desenvolvimento, apesar do envelhecimento, a média de idade da população mantém-se jovem.

A projeção das Nações Unidas (United Nations, 2013a) para a percentagem de indivíduos com mais de 60 anos nos países desenvolvidos atingirá em 2050 cerca de 32%, ou seja mais 10% do que em 2012. Globalmente, é expectável que o número total de pessoas com idade  $\geq 60$  anos em 2100 seja mais do que o triplo do número atual. Este número passará de 841 milhões em 2013 para 2 biliões em 2050 e atingirá um valor próximo dos 3 biliões em 2100. Um dos fatores que tem contribuído para o envelhecimento da população é o aumento da longevidade. Globalmente a expectativa de vida ao nascimento passa dos 69 anos entre 2005-2010 para os 70 anos entre 2045-2050 e 78 anos entre 2095-2100.

A propósito deste assunto em 1999 Kofi Annan, secretário-geral da ONU, dizia *"...We are in the midst of a silent revolution that extends well beyond demographics, with major economic, social, cultural, psychological and spiritual implication..."*. Este assunto foi praticamente ignorado até 1982, altura em que foi desenvolvido o 1º plano de ação para o envelhecimento durante a Assembleia Mundial em Viena. Este plano assentava em duas linhas principais: a primeira focalizada sobre as necessidades humanitárias das pessoas idosas incluindo a saúde e cuidados nutricionais, habitação, apoio e bem-estar social; a segunda focalizada nas implicações que o envelhecimento da população terá na política socioeconómica. Uma forte preocupação surgiu como resultado da relação entre o nº de pessoas ativas/reformadas poder traduzir-se num forte impacto sobre os sistemas de pensões e de bem-estar social. Preocupação similar surgiu sobre a possibilidade dos sistemas de saúde não terem capacidade para responder a um tão elevado número de idosos debilitados. Em 1991 a Assembleia Geral das Nações Unidas adota os Princípios das Nações Unidas para os Idosos (United Nations, 1991) e declara o ano de 1999 como o Ano Internacional das Pessoas Idosas. Em 2002 ocorre a Assembleia Mundial em Madrid, da qual resulta "The

Madrid International Plan of Action on Aging” (United Nations, 2002). O plano de Madrid recomenda três direções prioritárias (Kendig, Lucas, & Anstey, 2013). A primeira, procura integrar as pessoas idosas no desenvolvimento dos países, com o aumento da sua participação em políticas de emprego. A segunda incentiva os países a promover um plano de saúde e recursos de saúde para os idosos. A terceira focaliza-se na importância dos países arranjam soluções para que o idoso tenha acesso a espaço habitacional seguro numa perspetiva física emocional e psicológica. Desde a sua criação, alguma coisa foi feita, mas continua muito longe da perfeição. Só alguns países desenvolveram projetos que vão ao encontro das sugestões efetuadas pela ONU. Este assunto tem especial relevo nos doentes com FEPPF que como já referimos anteriormente são entre outros um desafio social.

## **2.2 Envelhecimento da população portuguesa**

Vários são os indicadores (Pordata, 2015) que evidenciam a existência de envelhecimento intenso da sociedade portuguesa.

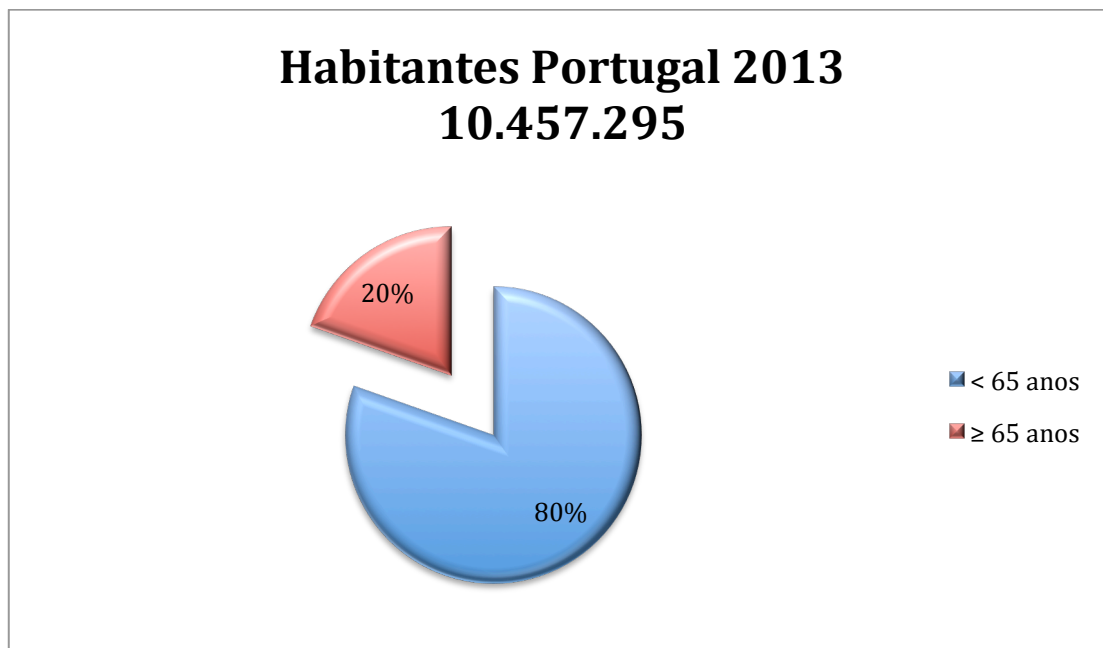
O Índice de Envelhecimento (nº de pessoas com 65 ou mais anos por cada 100 jovens com idade entre 0 e 14 anos) da população portuguesa em 2014 é um dos mais elevados da União Europeia (133,5), só ultrapassado pela Alemanha (158,5).

A idade média em Portugal (2014) é de 43,1 anos, o quarto maior da Europa. Os três primeiros lugares são ocupados por ordem decrescente pela Alemanha (45,6 anos), a Itália (44,7 anos) e a Bulgária (43,2 anos).

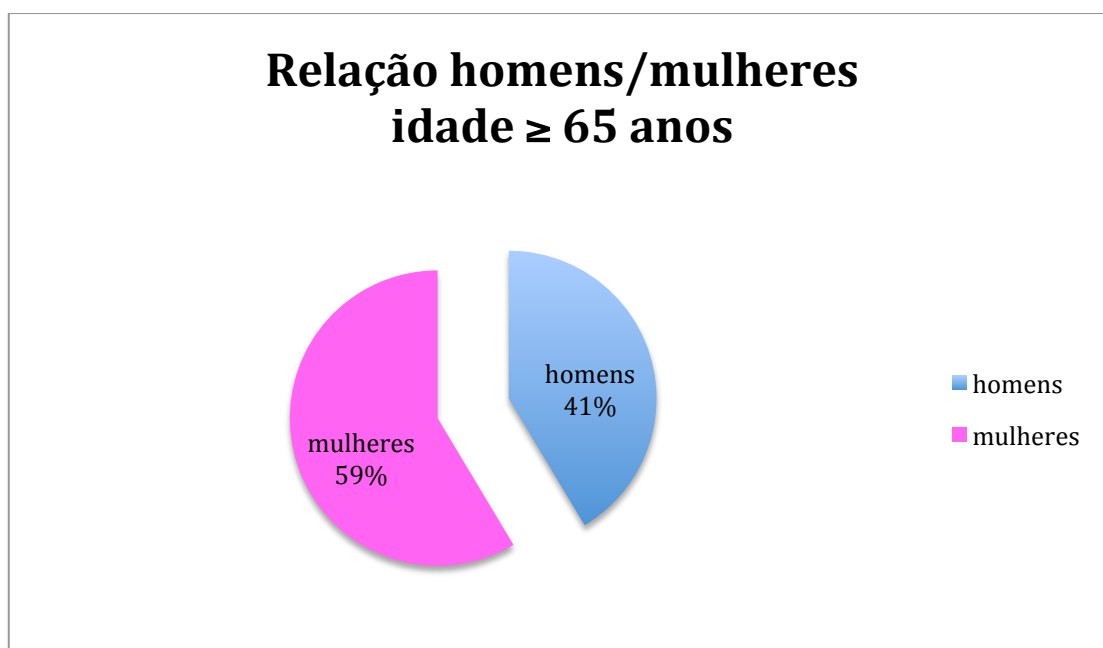
A população residente em Portugal em 2013 num total de 10.457.295 habitantes, dos quais 2.051.226 têm idade igual ou superior a 65 anos, ou seja, cerca de 20% da população portuguesa tem 65 ou mais anos (figura 30). Desses, 59% são mulheres e 41% são homens (Figura 31).

O Índice de Dependência de Idosos é calculado pela relação entre o nº de pessoas com idade  $\geq 65$  anos e o nº de pessoas com idade compreendida entre os 15 e os

64 anos. Portugal ocupa o 2º lugar no contexto europeu, com um valor de 29,9, só ultrapassado pela Alemanha.



**Figura 30:** Percentagem da população portuguesa com idade  $\geq 65$  anos.



**Figura 31:** Relação homens/mulheres da população portuguesa com idade  $\geq 65$  anos.

O Índice de Longevidade é a relação entre o nº de pessoas com idade  $\geq 75$  anos e o nº de pessoas com idade  $\geq 65$  anos. Trata-se de um indicador adicional de medida de envelhecimento de uma população. Portugal ocupava em 2013 a 5ª posição na União Europeia que é liderada pela França com 31,9.

Perante estes dados é fácil de compreender que o Índice de Sustentabilidade Potencial, que corresponde ao nº de indivíduos em idade ativa por idoso, é em Portugal 3,3, o que é muito baixo. O segundo mais baixo da União europeia, a par da Suécia e só ultrapassado pela Alemanha com 3,2. Isto constitui uma preocupação, pois a nossa estrutura de saúde assenta em grande parte na comparticipação do estado e os valores deste indicador não poderão deixar de ter um impacto sobre a prestação de cuidados de saúde.

### **3. Envelhecimento, metabolismo e nutrição**

O envelhecimento é com frequência acompanhado de diminuição do metabolismo basal (Calloway & Zanni, 1980; Vaughan, Zurlo, & Ravussin, 1991). Tal circunstância resulta da redução da massa magra, em especial das fibras musculares metabolicamente ativas (Greenlund & Nair, 2003).

Com o envelhecimento existe uma redução da ingestão alimentar. Os fatores apontados (J E Morley & Thomas, 1999; J E Morley, 2001; J E Morley et al., 1996) para esta diminuição são: perda de apetite; redução do olfato e paladar; patologia oral e saciedade precoce. São também reconhecidos como elementos importantes, os fatores psicossociais, económicos e associados à toma de medicamentos (Bales & Ritchie, 2002). Os idosos também alteram os seus hábitos alimentares com predileção por alimentos menos energéticos, como os vegetais e frutas, em lugar dos altamente energéticos como os doces e os nutrientes ricos em proteínas (Drewnowski & Shultz, 2001). Como consequência destes fatores a prevalência da desnutrição varia entre 5-20% em idosos residentes na comunidade e superior a 60% em idosos institucionalizados (Sieber, 2006).

O termo desnutrição tem sido associado a uma nutrição insuficiente na grande maioria dos estudos ortopédicos. Contudo, a definição utilizada para este termo pela Organização Mundial de Saúde (OMS) é a de excesso ou insuficiência nutritiva (World Health Organization, 2013). Na realidade vários estudos demonstraram que mesmo no obeso existem insuficiências nutricionais (Via, 2012), pelo que o termo desnutrição parece bem adaptado para os doentes com peso insuficiente ou excessivo. A desnutrição tem sido associada a um aumento da morbilidade na cirurgia ortopédica, com um aumento do número de infeções (Bozic et al., 2012; Peersman, Laskin, Davis, & Peterson, 2001; T. K. Smith, 1991). Esta associação entre desnutrição e infeção pós cirúrgica pode ser explicado pela menor capacidade de cicatrização da ferida operatória (Gherini, Vaughn, Lombardi, & Mallory, 1993; J. J. Guo et al., 2010; Rai, Gill, & Kumar, 2002) e ainda pelo processo inflamatório prolongado, com repercussão sobre vários mecanismos. Entre eles a redução da capacidade de proliferação do fibroblasto (Seibert, 1999) e a síntese do colagénio. A obesidade é também fator de risco

para infecção por estar associada a maior possibilidade de ocorrer necrose dos adipócitos, com a formação de espaço morto, o que naturalmente condiciona a velocidade de cicatrização da ferida operatória (Seibert, 1999). A obesidade aumenta na maioria dos casos a dificuldade da técnica cirúrgica, com o aumento do tempo operatório (Malinzak et al., 2009), o que é só por si um risco de infecção. Isto é particularmente importante no paciente idoso (Tomaiolo, 1985), faixa etária onde se incluem a totalidade dos doentes do nosso estudo. Por este motivo considerámos importante incluir no nosso estudo uma avaliação do estado nutricional dos doentes. Perante esta decisão, impunha-se definir que método para o fazer. Na literatura científica têm sido utilizados vários métodos para identificar a desnutrição: valores serológicos laboratoriais (Greene, Wilde, & Stulberg, 1991; Jaber, Parvizi, Haytmanek, Joshi, & Purtill, 2008); medidas antropométricas (J. J. Guo et al., 2010); ou a utilização de sistemas de pontuação (Ozkalkanli, Ozkalkanli, Katircioglu, & Savaci, 2009; Rai et al., 2002). Os valores serológicos mais utilizados para identificar desnutrição são o valor de linfócitos  $<1500$  células  $\text{mm}^3$  e uma albumina sérica  $< 3,5\text{gr/dL}$  (Puskarich, Nelson, Nusbickel, & Stroope, 1990). Valores de transferrina sérica  $< 200\text{mg/dl}$  (Gherini, Vaughn, Lombardi, & Mallory, 1993) são também considerados como indicador de desnutrição. Embora a pré-albumina tenha sido utilizada em alguns estudos (Beck & Rosenthal, 2002) como indicador de desnutrição, não existe uma definição do valor abaixo do qual se deve considerar a sua existência. Os valores considerados normais variam entre 16-35 mg/dL. Embora seja ainda motivo de controvérsia, alguns trabalhos sugerem que doentes submetidos a artroplastia com níveis séricos de zinco baixos ( $< 95\mu\text{g/dL}$ ) apresentam com maior frequência atraso da cicatrização (Zorrilla, Gómez, Salido, Silva, & López-Alonso) da ferida cirúrgica. Em outros estudos (Moon et al., 2014) foram ainda utilizados como indicadores de desnutrição a relação valores séricos albumina/globulina  $<1,5$  (valor normal 1,5-2,3) e a relação do nº de linfócitos / monócitos inferior a 5.

A desnutrição também pode ser avaliada recorrendo a métodos antropométricos. Os mais utilizados são o perímetro da perna (Portero-McLellan et al., 2010), o perímetro do braço (Heymsfield, McManus, Smith, Stevens, & Nixon, 1982) e a prega cutânea tricipital (Roberto & Virginia, 1974). A

desnutrição em adultos foi definida pela presença do perímetro do braço <22 cm e o perímetro da perna <31 cm (Murphy, Brooks, New, & Lumbers, 2000). Em relação à prega cutânea tricipital não está definido o valor abaixo do qual se considera existir desnutrição, contudo valores baixos são indicadores de desnutrição grave (Font-Vizcarra, Lozano, Ríos, Forga, & Soriano, 2011).

As ferramentas de pontuação padronizadas também podem ser utilizadas para avaliar a desnutrição. O “Rayney-MacDonald nutritional index” (RMNI), o “Mini Nutritional Assessment” (MNA) e o “Schwarzopf nutritional index” são os mais conhecidos. O RMNI tem sido usado em muitos estudos (J. J. Guo et al., 2010; J. E. Jensen, Jensen, Smith, Johnston, & Dudrick, 1982; Rai, Gill, & Kumar, 2002). Utiliza os valores séricos da albumina e da transferrina para efetuar o cálculo (Equação 1).

$$\text{RMNI} = (1.2 \times \text{albumina sérica}) + (0.013 \times \text{Transferrina sérica}) - 6.43$$

**Equação 1:** Cálculo do “Rayney-MacDonald nutritional index” (RMNI)

Um valor de zero ou negativo é indicador de desnutrição.

O MNA (Vellas et al.) é um questionário que abrange diferentes tópicos, entre os quais parâmetros antropométricos e hábitos alimentares entre outros. Tem um questionário curto que permite fazer o rastreio do estado nutricional ou um questionário longo que permite efetuar a avaliação do estado nutricional.

O “Schwarzopf nutritional index” foi desenvolvido no “New York University Hospital for Joint Diseases” e tem uma aplicação específica (Schwarzkopf, Russell, Shea, & Slover, 2011) para avaliação do estado nutricional de doentes que vão ser submetidos a cirurgia artroplástica.

No nosso estudo fizemos a avaliação serológica da albumina, da transferrina e utilizámos o RMNI como método de avaliação do estado nutricional dos doentes.





## **4. Quedas**

As quedas e lesões a elas associadas são hoje um problema de saúde pública com enorme impacto social, clínico e económico, com particular expressão nos países em que se verifica o envelhecimento da população. Na área ortopédica as quedas têm particular importância pelo número de fraturas que provocam, em especial as fraturas ditas de fragilidade ou associadas à osteoporose. De entre estas, as FEPP têm importância fundamental e em 90% dos casos estão associadas a quedas (Hayes et al., 1996).

### **4.1. Definição**

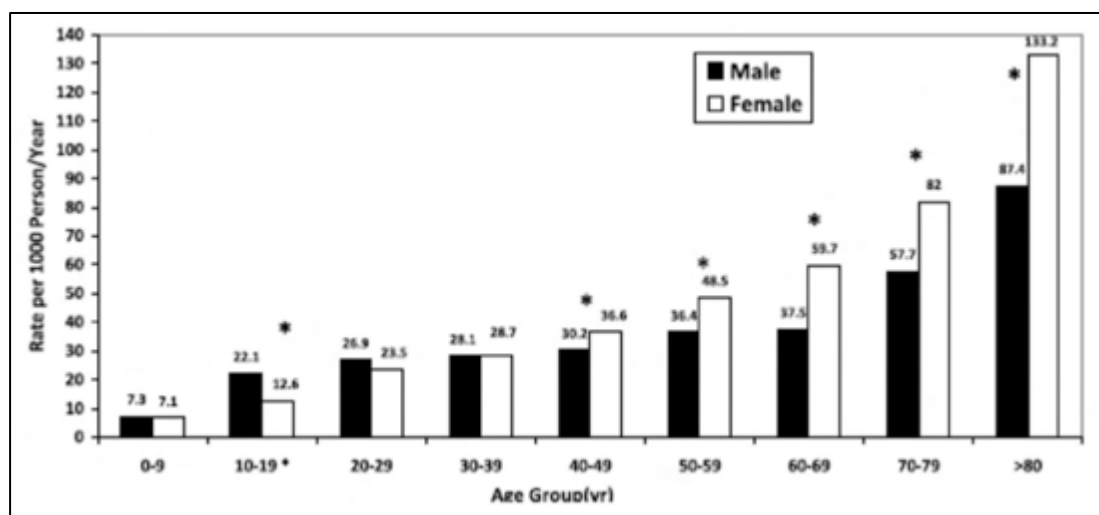
Existem dezenas de definições de queda, o que significa ausência de consenso, algumas com pequenas variantes em relação às outras. A maioria dos estudos colocam como critério de exclusão a queda intencional e outros exigem ainda que exista algum tipo de contacto com o chão. Contudo, o principal elemento de desacordo está relacionado com o facto de se considerar ou não como queda os deslocamentos do corpo para o chão, provocados por situações médicas agudas, como um AVC, convulsão ou perda de consciência. Uma das duas definições mais frequentemente citadas e que exclui estas situações da definição de queda é a da “Kellogg International Work Group on the Prevention of Falls by the Elderly”. A sua definição é a seguinte: “queda é o deslocamento não intencional do corpo para o chão ou para um nível inferior à posição inicial, não provocado por um evento agudo incontroável ou evento externo para o qual qualquer pessoa está suscetível” (Kellogg International Work Group on the Prevention of Falls by the Elderly., 1987). A outra é a do FICSIT (Frailty and Injuries: Cooperative Studies of Intervention Techniques) “queda é o deslocamento não intencional do corpo para o chão ou para um nível inferior à posição inicial” (Ory et al., 1993). Esta definição é mais abrangente e inclui as quedas associadas a um evento médico agudo. Esta ausência de consenso (como em muitas outras situações similares) condiciona grande dificuldade na comparação dos resultados obtidos nos diferentes ensaios clínicos.

## 4.2. Epidemiologia e consequências

Em indivíduos com mais de 65 anos um em cada três sofre uma queda por ano. Este valor aumenta para um em cada dois indivíduos com mais de 80 anos (M E Tinetti & Williams, 1997; Tromp et al., 2001).

Estima-se que 34% dos pacientes  $\geq 65$  anos, 50% dos octogenários não institucionalizados, 26% dos pacientes internados e 43% dos pacientes em lares de idosos, tenham pelo menos uma queda por ano (L. Rubenstein & Josephson, 2002).

Num estudo realizado nos EUA, a prevalência do número de quedas aumenta com a idade (Figura 32) e as mulheres com mais de 70 anos têm mais predisposição para cair e o dobro das lesões daí resultantes, quando comparadas



**Figura 32:** Prevalência das quedas segundo a idade (Malasana, Brignole, Daccarett, Sherwood, & Hamdan, 2011)

com os homens com a mesma idade (Malasana et al., 2011).

A incidência de quedas em indivíduos com mais de 65 anos em lares de idosos e nos hospitais é cerca de três vezes maior quando comparado com as quedas em pessoas residentes na comunidade, provavelmente devido à fragilidade inerente que esta população tem. A incidência anual de quedas em indivíduos residentes

na comunidade com idade superior a 65 anos é de 28-35% e atinge os 40% em indivíduos com idade  $\geq 75$  anos (Laurence Z. Rubenstein, 2006).

As quedas são responsáveis por 56% dos internamentos por trauma e 6% dos internamentos efetuados na urgência em doentes com mais de 65 anos de idade (M E Tinetti & Williams, 1997).

As quedas são uma grave ameaça à qualidade de vida dos idosos, muitas vezes causando um aumento da sua dependência e um declínio na participação em atividades físicas e sociais. O medo de cair, desenvolve-se em 20% a 39% das pessoas que caem. Isto provoca-lhes uma limitação ainda maior da sua atividade e independente da lesão sofrida (Scheffer, Schuurmans, Van dijk, Van der hooft, & De rooij, 2008). A perda de confiança na capacidade de deambular com segurança pode resultar em maior declínio funcional, depressão, baixa da autoestima e isolamento social.

Os doentes que sofrem uma queda têm um declínio funcional nas atividades de vida diária (AVD) muito mais intenso do que aqueles que não sofreram uma queda (Kiel, O'Sullivan, Teno, & Mor, 1991). No doente idoso a queda pode ser a forma de apresentação de uma doença aguda como uma pneumonia, infeção urinária, enfarte do miocárdio ou até da agudização de uma doença crónica (Rabin, 1995).

As quedas provocam lesões graves em 20 a 30% dos casos, segundo alguns autores (Sterling, O'Connor, & Bonadies, 2001; M E Tinetti & Williams, 1997) e 5-15% segundo outros (King & Tinetti, 1996). Em qualquer das situações, com consequências funcionais, dependência, risco de institucionalização e mortalidade. As fraturas são responsáveis por 75% dessas lesões graves.

Na realidade, o trauma é a quinta causa de morte na faixa etária acima dos 65 anos e as quedas são responsáveis por 70% das mortes acidentais em pessoas acima de 75 anos (Fuller, 2000). Cerca de metade dessas mortes estão associadas às FEPF (Campbell, Diep, Reinken, & McCosh, 1985). Estas ocorrem em cerca 1-2% dos indivíduos que sofrem uma queda. Estão associadas a uma diminuição da capacidade funcional e em 20-30% dos doentes a morte ocorre no período de um ano após a fratura (Marottoli, Berkman, & Cooney, 1992).

Alguns autores defendem que a elevada mortalidade associada às quedas está relacionada com as condições do próprio doente. São elas as responsáveis pela

queda, mas também pela mortalidade a elas associada (Wild, Nayak, & Isaacs, 1981).

O período de internamento no hospital é quase o dobro do tempo em doentes idosos internados na sequência de uma queda, do que nos doentes idosos internados por outros motivos (Dunn, Rudberg, Furner, & Cassel, 1992).

Nos Estados Unidos da América (EUA) os custos médicos diretos associados a quedas em indivíduos com idade  $\geq 65$  anos foram \$30 bilhões em 2012 (J. A. Stevens, Corso, Finkelstein, & Miller, 2006). Estima-se que em 2020 os custos diretos e indiretos associados às quedas atinjam os \$67.7 bilhões (Englander, Hodson, & Terregrossa, 1996).

#### **4.3. Etiologia/Fatores de risco**

A estabilidade do corpo depende da integração elaborada de informação de componentes sensoriais, cognitivos, centrais (em especial o cerebelo) e músculo tendinosos.

Existem múltiplas causas distintas para as quedas no indivíduo idoso. A tabela 2 faz o resumo de 12 estudos retrospectivos. A assimetria dos resultados entre os diferentes estudos só pode ser explicada por se tratar de populações muito diferentes, definições diferentes para a terminologia utilizada ou imprecisão no diagnóstico.

Os acidentes e as causas ambientais são responsabilizados por 30-50% das quedas na maioria dos estudos. No entanto, muitas das quedas atribuídas a acidentes na realidade derivam da interação entre os riscos ambientais e a suscetibilidade do indivíduo. O controlo postural, os reflexos, a força e o tônus muscular estão diminuídos com o envelhecimento o que condiciona a capacidade de evitar uma queda após tropeçar ou escorregar.

Os problemas relacionados com a marcha e a debilidade muscular são apontados como a segunda causa mais frequente das quedas (tabela 2). As quedas dos idosos são aceites como uma grave consequência da sarcopenia (Cederholm, Cruz-Jentoft, & Maggi, 2013; Cruz-Jentoft, Baeyens, et al., 2010; R. a. Fielding et al., 2011; T. Lang et al., 2010).

<b>Causa</b>	<b>Percentagem Média (%)</b>	<b>Variação (%)</b>
Acidente/ ambiente	31	1-53
Marcha/equilíbrio/ fraqueza muscular	17	4-39
Tontura/ vertigem	13	0-30
“Drop attack”	9	0-52
Confusão	5	0-14
Hipotensão postural	3	0-24
Problemas visão	2	0-5
Síncope	0,3	0-3
Outras causas	15	2-39
Desconhecido	5	0-21

**Tabela 2:** Causas mais frequentes de queda (J. Jensen, Nyberg, Gustafson, & Lundin-Olsson, 2003)

Este é com certeza um dos fatores de risco mais importantes em relação às quedas, mas não é único. A dificuldade da marcha não está relacionada exclusivamente com a força muscular, pode ser consequência de uma disfunção do sistema nervoso central, labiríntica, osteoarticular ou do sistema respiratório e cardiovascular. A dificuldade na marcha e a fraqueza muscular são fatores apontados como responsáveis pela queda em 10-25% dos casos (Campbell, Borrie, & Spears, 1989).

A terceira causa mais frequente de queda está relacionada com tontura ou vertigem. Trata-se de um sintoma não específico e pode estar associado a diferentes patologias, tais como problemas do ouvido interno, cardiovasculares, ortostatismo, efeito secundário de medicamentos ou até ansiedade ou depressão. A hipotensão ortostática é definida como uma queda da pressão arterial sistólica superior a 20 mmHg entre a posição de decúbito e supina. Segundo alguns

autores tem uma prevalência de 37,4% entre a população com idade  $\geq 65$  anos (Cohen, Zalomonson, & Press, 2015).

A queda súbita sem tontura ou vertigem e sem perda de conhecimento é definida na terminologia anglo-saxônica como “drop attack”. Os doentes sentem uma perda súbita da força dos membros inferiores, habitualmente transitória mas que pode persistir por várias horas. Este quadro clínico tem sido atribuído a uma disfunção vertebro basilar transitória.

A síncope ou perda súbita de consciência é habitualmente consequência da diminuição do fluxo sanguíneo cerebral ou resultado de fatores metabólicos.

Outras causas de quedas incluem problemas de visão, alcoolismo, anemia, hipotireoidismo, alterações do sistema nervoso central e alterações cognitivas. Muitas vezes não se consegue identificar uma causa única específica porque na maioria dos casos de queda tem uma etiologia multifatorial.

Fator de risco	Significativo/Total	Risco Relativo/ Taxa Probabilidade	Variação
Fraqueza	11/11	4,9	1,9-10,3
Desequilíbrio	9/9	3,2	1,6-5,4
Défice na marcha	8/9	3,0	1,7-4,8
Défice visual	5/9	2,8	1,1-7,4
Limitação mobilidade	9/9	2,5	1,0-5,3
Défice cognitivo	4/8	2,4	2,0-4,7
Limitação funcional	5/6	2,0	1,0-3,1
Hipotensão postural	2/7	1,9	1,0-3,4

**Tabela 3:** Fatores de risco para queda mais frequentes. Adaptado (J. Jensen, Nyberg, Gustafson, & Lundin-Olsson, 2003). Risco relativo – estudos prospectivos, Taxa de probabilidade - estudos retrospectivos.

Vários autores desenvolveram estudos prospectivos e retrospectivos com o objetivo de identificar fatores de risco que aumentassem o risco de queda. Na tabela 3 são identificados os fatores de risco mais frequentes e sua importância relativa. Os fatores mais importantes são a fraqueza muscular, os problemas da marcha e do equilíbrio. A predisposição para a queda resulta da associação de conjunto de fatores relacionados com a idade (Tabela 4), meio ambiente (Tabela 5) e doenças (Tabela 6).

Visão	Diminuição da capacidade de acomodação, acuidade visual, tolerância à luminosidade, capacidade discriminativa das cores.
Audição	Capacidade de discriminação entre as vozes durante uma conversa reduzida, percepção reduzida de tons puros, aumento da produção de cerúmen com formação de rolhões.
Locomoção	Sarcopenia, diminuição da força muscular.

**Tabela 4:** Alterações fisiológicas relacionadas com o envelhecimento (Mayor, 2004).

Tapetes
Desordem/falta de espaço
Escadas muito inclinadas ou compridas
Má iluminação
Animais
Cadeiras e mesas instáveis
Presença de cabos ou fios estendidos em zonas de passagem
Sanita muito baixa
Ausência de corrimão nas escadas e casa de banho
Roupas e calçado inadequado
Caminhos inclinados e escorregadios e em mau estado

**Tabela 5:** Exemplos de perigos ambientais que aumentam o risco de queda.

A maior parte das quedas resulta da interação entre múltiplos fatores de risco (M E Tinetti, Speechley, & Ginter, 1988).

<b>Neurológicas</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Demência</li> <li>• AVC, AIT</li> <li>• Parkinson</li> <li>• Delírio</li> <li>• Hipersens. seio carotídeo</li> <li>• Patologia Vestibular</li> </ul>	<b>Musculoesqueléticas</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Artrose</li> <li>• Miopatias</li> <li>• Deformidades da coluna</li> <li>• Fraturas patológicas</li> </ul>
<b>Cardiovasculares</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Enfarte Miocárdio</li> <li>• Hipotensão ortostática</li> <li>• Arritmias</li> <li>• Doença valvular</li> </ul>	<b>Geniturinárias</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Incontinência urinária</li> <li>• Hipotensão pós-micção</li> </ul>
<b>Gastrointestinais</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diarreia</li> <li>• Hemorragia</li> </ul>	<b>Psiquiátricas</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Depressão</li> <li>• Ansiedade</li> </ul>
<b>Endócrinas/Medicina Interna</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tiróide</li> <li>• Hipoglicemia</li> <li>• Hipocaliemia</li> <li>• Hipo e hipernatremia</li> <li>• Desidratação</li> <li>• Anemia</li> </ul>	<b>Iatrogénicas</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fármacos: ansiolíticos, neurolépticos, diuréticos, anti-hipertensivos, digoxina</li> <li>• Imobilização</li> </ul>

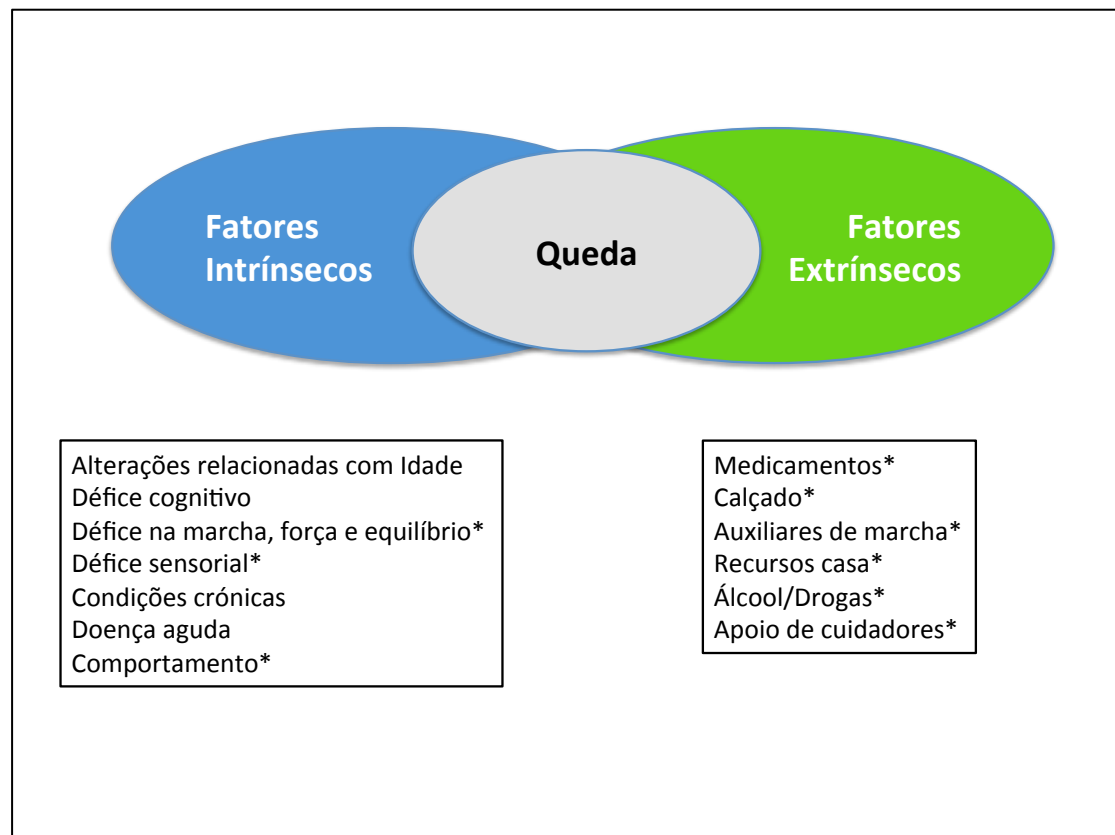
**Tabela 6:** Condições patológicas que predisõem a quedas (Mayor, 2004).

Os fatores de risco (Figura 33) para queda podem ainda ser classificados com intrínsecos (relacionados com a pessoa) ou extrínsecos (externos à pessoa).

Os fatores de risco extrínsecos podem segundo alguns estudos ser responsáveis por cerca de 50% das quedas. Os fatores ambientais e de comportamento são a causa mais frequente das quedas. A queda é um evento que resulta da interação



dos fatores extrínsecos e intrínsecos. Alguns dos fatores intrínsecos e extrínsecos são passíveis de ser modificados.



**Figura 33:** As quedas resultam da interação entre fatores intrínsecos (individuais) e extrínsecos (ambientais). \* Fatores que podem ser modificados com intervenção. Adaptado (Phelan, Mahoney, Voit, & Stevens, 2015).

#### 4.4. Avaliação do risco de queda

A importância das quedas como resultado da sua frequência e consequências, tem desencadeado a elaboração de diferentes instrumentos de avaliação que permitem quantificar o risco de queda num determinado doente. Alguns desses instrumentos, estão adaptados especificamente a doentes hospitalizados como é o caso da escala de Morse (Morse, 1997), a avaliação de risco de queda de Hendrich (Hendrich, Nyhuis, Kippenbrock, & Soja, 1995) ou “St. Thomas Risk Assessement Tool (STRATIFY)” (Oliver, Britton, Seed, Martin, & Hopper, 1997). Outras são dirigidas a doentes a viver na comunidade como é o caso do “Falls Risk Assessement Tool (FRAT)” (Stapleton et al., 2009). Esta escala é constituída

por três partes: avaliação da condição do risco de queda, identificação dos fatores de risco e plano de ação.

Como já referimos anteriormente, um dos aspetos a que se tem dado particular importância é o medo de cair. Este instala-se em 20 a 39% das pessoas que sofrem quedas (Scheffer et al., 2008). A “Falls Efficacy Scale - (FES)” é uma escala construída para avaliar o risco de queda (M E Tinetti, Richman, & Powell, 1990) no desempenho das atividades de vida diária (AVD) que entra em consideração com a percepção do indivíduo para a sua capacidade. A escala “Activities-specific Balance Confidence (ABC) Scale” dá particular importância a este aspeto (Powell & Myers, 1995) e foi validada para português (Soares, 2010).

#### **4.5. Estratégias preventivas**

Os resultados dos ensaios clínicos realizados durante as últimas duas décadas permitem concluir que um número significativo de quedas pode ser prevenido (J. T. Chang et al., 2004; L. Gillespie & Handoll, 2009).

Em 2012 a Cochrane realizou uma revisão sistemática sobre programas de prevenção de quedas e concluiu que a avaliação clínica do indivíduo, com o tratamento individualizado dos fatores de risco identificados e o seu acompanhamento permitem reduzir o número de quedas em 24% (L. D. Gillespie et al., 2012).

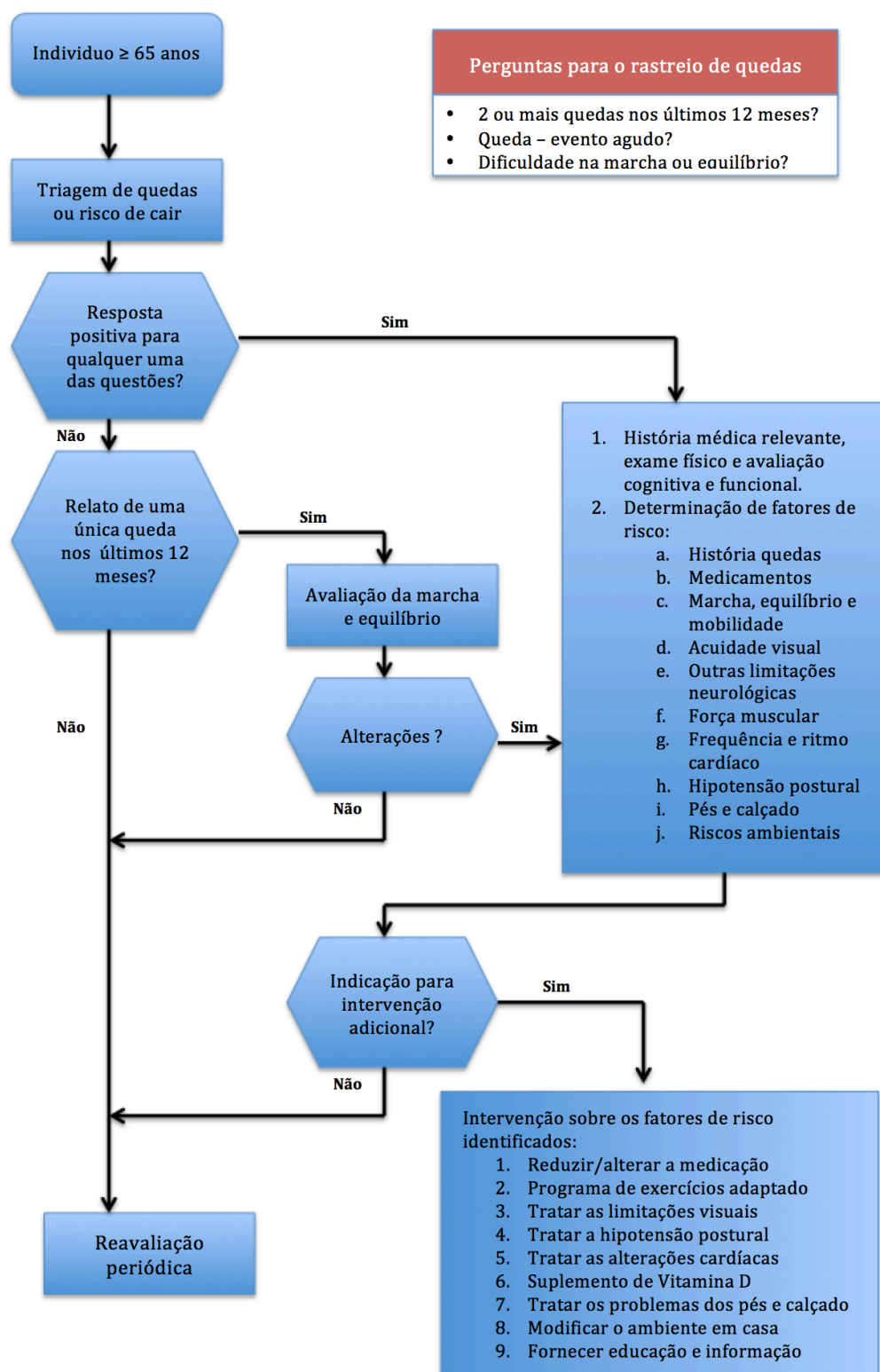
Também a “US Preventive Services Task Force” verificou que a avaliação clínica e a intervenção multifatorial associada a um correto acompanhamento são eficazes na prevenção das quedas (Moyer, 2012).

As intervenções que parecem ser mais eficazes são as que avaliam os riscos de queda do indivíduo e conseguem minimizar esses riscos através de intervenções focadas que incluem fisioterapia, programas de exercícios orientados para a comunidade, tratamento médico, avaliação da terapêutica medicamentosa e atuação sobre o meio ambiente. O primeiro passo na maioria dos programas preventivos consiste na identificação dos doentes que se encontram em risco de sofrer uma queda. Esta necessidade tem estimulado o desenvolvimento de várias escalas de avaliação como já referimos anteriormente.

A “American Geriatrics Society” e a “British Geriatrics Society” publicaram em 2011 uma atualização (Drootin, 2011) relativa às orientações clínicas que tinham efetuado em conjunto com a “American Academy of Orthopaedic Surgeons” em 2001. Recomendam que todos os indivíduos a partir dos 65 anos devem ser submetidos a uma avaliação anual de risco para queda. Nesta publicação apresentaram um algoritmo de grande importância clínica com orientações sobre o rastreio do risco de queda, avaliação do doente e o plano de intervenção (figura 34). Este algoritmo destina-se a indivíduos residentes na comunidade com idade  $\geq 65$  anos. O rastreio deve ser realizado pelo menos uma vez por ano pelo médico que acompanha regularmente o doente. Existem 3 perguntas chave de rastreio que são: duas ou mais quedas nos últimos 12 meses? Episódio agudo de queda? Dificuldade na marcha ou equilíbrio? Perante a presença de qualquer resposta positiva para as questões de rastreio obriga a uma avaliação multifatorial de forma a conhecer os riscos de queda para o indivíduo.

Se teve uma única queda deverá ser submetido a uma avaliação da marcha e do equilíbrio e no caso de os resultados indicarem risco para queda esta avaliação deve ser complementada por uma avaliação multifatorial. Os testes habitualmente utilizados para avaliação da marcha e equilíbrio são “get up and go test” (Mathias, Nayak, & Isaacs, 1986); o “timed up and go test” (D Podsiadlo & Richardson, 1991), o “Berg balance scale” (Berg, Wood-Dauphinee, & Williams, 1989) e o “performance oriented mobility assesement” (M E Tinetti et al., 1988; M E Tinetti, 1986).

Após a identificação dos riscos de queda através da avaliação multifatorial, deve seguir-se uma intervenção de forma a modificar esses riscos para reduzir o número de quedas. Têm sido testados dois métodos para reduzir os fatores de risco. O primeiro método designado de intervenção multicomponente consiste num conjunto de intervenções oferecidas a todos os participantes envolvidos no programa. No segundo método, designado de intervenção multifatorial, a intervenção é focalizada nos fatores de risco identificados. Esta abordagem personalizada foi primeiro implementada em idosos residentes na comunidade.



**Figura 34:** Algoritmo para rastreio de quedas, avaliação do doente e intervenção. Adaptado da sociedade de geriatria americana e britânica para a prevenção de quedas (Drootin, 2011).

Como já referimos anteriormente esta metodologia parece ser a mais eficaz. A avaliação dos fatores de risco sem uma intervenção direta nos fatores de risco identificados não é eficaz (Hogan et al., 2001; Hornbrook et al., 1994; L Z Rubenstein, Robbins, Josephson, Schulman, & Osterweil, 1990; van Haastregt et al., 2000; Vetter, Lewis, & Ford, 1992).

A redução, paragem ou alteração da medicação em especial dos psicotrópicos e outros medicamentos suscetíveis (Tabela 7) de provocar quedas é particularmente importante.

<b>Medicamentos que aumentam o risco de queda</b>	
<b>Classe do Medicamento</b>	<b>Odds Ratio (95% IC)</b>
Medicação psicoativa	
Antidepressivos	1.68 (1.47-1.91)
Antipsicóticos	1,59 (1.37-1.83)
Sedativos/Hipnóticos	1.46 (1.35-1.62)
Benzodiazepinas	1.57 (1.43-1.72)
Outros Medicamentos	
Anti-hipertensores	1.24 (1.01-1.50)
AINE	1.21 81.01-1.44)
Diuréticos	1.07 (1,01-1,14)

**Tabela 7:** Medicamentos e risco de queda. Dados provenientes de uma meta-análise.(Woolcott et al., 2009)

Existe uma estreita relação entre estes e o número de quedas (Arfken, Wilson, & Aronson, 2001; Ensrud et al., 2003; Leipzig, Cumming, & Tinetti, 1999). Esta intervenção mostrou-se eficaz, quer quando usada isoladamente (Campbell, Robertson, Gardner, Norton, & Buchner, 1999), quer como parte de uma intervenção multifatorial (Lindy Clemson et al., 2004; Mary E. Tinetti et al., 1994).

Há uma boa evidência científica que apoia a necessidade de exercício físico num programa de prevenção de quedas (Campbell, Robertson, Gardner, Norton, &

Buchner, 1999; Lindy Clemson et al., 2004; Day et al., 2002; Steinberg, Cartwright, Peel, & Williams, 2000; Mary E. Tinetti et al., 1994; Whitehead, Wundke, Crotty, & Finucane, 2003). Este deve adotar o formato de treino de resistência, marcha, equilíbrio e coordenação (J. T. Chang et al., 2004; Gardner, Robertson, & Campbell, 2000; L. D. Gillespie et al., 2012) por ser o mais eficaz.

As alterações da visão são frequentes com o envelhecimento (acuidade visual, cataratas, degenerescência macular, glaucoma). De entre estas aquela que mostrou mais eficácia na redução do número de quedas foi a cirurgia para as cataratas (Foss et al., 2006; Harwood et al., 2005). As restantes intervenções sobre a visão como a correção da acuidade ocular com óculos não demonstraram eficácia na redução do número de quedas (L. D. Gillespie et al., 2012).

O tratamento da hipotensão postural é muito importante por esta estar intimamente associada às quedas. Vários ensaios clínicos demonstraram a importância da sua abordagem num programa de prevenção de quedas (Close et al., 1999; Davison, Brady, & Kenny, 2005; Mary E. Tinetti et al., 1994). Como já vimos anteriormente a sua etiologia é múltipla e a intervenção deve ter em conta esse aspeto. Assim, pode passar por uma alteração ou modificação de terapêutica medicamentosa ou a adoção de estratégias específicas como hidratação, meias elásticas, cintas abdominais, ou medicação como a fludocortisona e o midodrine.

As patologias cardiovasculares que de forma mais frequente estão associadas às quedas são: hipersensibilidade do seio carotídeo, síndrome vasovagal, bradiarritmias, taquiarritmias, doença valvular. O seu tratamento é não só fundamental pela situação clínica, mas também pelo risco de queda. Condições agudas como é o caso do enfarte do miocárdio podem também provocar quedas.

A deficiência em vitamina D é comum nos indivíduos idosos e está associada a uma diminuição da força muscular e alteração neuromuscular. Vários ensaios randomizados controlados e meta-análises demonstraram o benefício da sua utilização como suplemento nutricional na prevenção das quedas (H A Bischoff-Ferrari et al., 2009; H A Bischoff-Ferrari et al., 2004; Dukas et al., 2004; Murad et al., 2011). O seu suplemento deve por tudo isto fazer parte do programa de prevenção de quedas.

Os problemas dos pés são frequentes no idoso e provocam alterações no equilíbrio e menor capacidade nos testes de avaliação de performance ou

desempenho físico. As deformidades são ainda responsáveis por uma maior predisposição para as quedas (M E Tinetti et al., 1988). Também um calçado inadequado predispõe para um aumento do risco de queda. Calçado que se adapta mal ao pé, com solas gastas, com saltos altos, sem atacadores ou fivela está relacionado com um maior risco de queda (L Z Rubenstein et al., 1988). Por outro lado, sapatos com salto baixo e com grande superfície de contacto reduzem o risco de queda (Arnadottir & Mercer, 2000; S. R. Lord & Bashford, 1996; Robbins, Waked, & Krouglicof, 1998; Tencer et al., 2004).

Os perigos de queda relacionados com o ambiente costumam ser classificados em riscos de queda em casa e riscos de queda em espaços públicos. A grande maioria dos programas de prevenção de quedas tem um componente relacionado com a identificação, solução destes riscos e instalação de estruturas que aumentem a segurança, tais como melhorar a iluminação, colocar corrimão nas escadas e barras de apoio na casa de banho, entre outros. Isoladamente, esta intervenção não possui grande evidência de sucesso, com alguns estudos a revelarem ineficácia (Day et al., 2002; M. Stevens, Holman, Bennett, & de Klerk, 2001). Contudo, o seu sucesso enquanto componente de programa de prevenção multifatorial tem sido amplamente demonstrado (Lindy Clemson et al., 2004; Close et al., 1999; Day et al., 2002; Steinberg et al., 2000; Mary E. Tinetti et al., 1994; Whitehead et al., 2003).

Todos os programas de prevenção de quedas possuem um componente educacional e de promoção de saúde. A educação do doente e cuidador tem um papel primordial na implementação das estratégias de prevenção das quedas.





## **5. O músculo e a sarcopenia**

### **5.1. Introdução**

O tecido muscular esquelético é o maior órgão do corpo humano e contribui em cerca de 60% do peso total no adulto jovem não obeso. Depois dos 30 anos ocorre uma perda progressiva da massa muscular de 0,5 -1% por ano. Esta perda intensifica-se após os 65 anos (U G Kyle, Genton, Hans, et al., 2001; L Joseph Melton et al., 2006). A redução da massa muscular está associada a alteração da mobilidade, aumento do risco de quedas e fraturas, diminuição da capacidade de desempenho das atividades de vida diária, perda de independência e redução da expectativa de vida (Baumgartner et al., 1998; Bunout, de la Maza, Barrera, Leiva, & Hirsch, 2011; Ian Janssen, 2006; L J Melton et al., 2000). O impacto desta perda muscular foi analisada numa unidade de cuidados intensivos e os resultados demonstraram que os doentes com maior perda de massa muscular tinham um maior risco de morte (Maurizio Muscaritoli, Lucia, & Molino, 2013).

### **5.2. O tecido e a fibra muscular**

O músculo, tal como o osso, tem uma origem ao nível da mesoderme embrionária. A formação do disco germinativo trilaminar ocorre na 3ª semana de desenvolvimento embrionário. Resulta da formação da linha primitiva que é um sulco que se forma na superfície da ectoderme virada para o saco amniótico. O seu aparecimento define o primeiro eixo de simetria do embrião. Define-se assim a lateralidade e a posição cefálica e caudal do embrião. Na extremidade cefálica do embrião desenvolve-se uma pequena elevação conhecida como nódulo de Hansen. As células do epiblasto migram em direção à linha primitiva e uma vez aí mergulham para o espaço entre a ectoderme e a endoderme, através de um processo designado de invaginação. Formam assim a 3ª camada embrionária, a mesoderme. Este processo de migração celular é controlado pelo fator de crescimento fibroblástico 8 (FGF8) que é sintetizado pelas próprias

células da linha primitiva. Este fator regula a migração das células (Sadler T.W, 2006) ao interferir com a expressão da Caderina E à superfície da membrana celular. Esta proteína mantém unidas as células do epiblasto e o seu desaparecimento permite a mobilidade das células. As células que migram a partir do nódulo de Hansen, fazem-no em direção cefálica e formam a notocorda . Esta induz na ectoderme a formação do prato neural que evolui para a formação das cristas neurais e mais tarde o tubo neural. A par da formação do tubo neural, ocorre a diferenciação da mesoderme em mesoderme paraxial, intermédia e lateral. No início da 3ª semana do desenvolvimento embrionário a mesoderme paraxial começa a organizar-se em segmentos, os sómitos. Surgem primeiro na região cefálica do embrião e a sua formação prossegue em direção cefalocaudal. Esta segmentação obedece a um horário preciso estabelecido pelo “genes cíclicos” que incluem membros do Notch e WNT. O ác. retinoico e o FGF8 têm um papel importante neste relógio da formação dos sómitos, permitindo ou bloqueando a expressão dos genes da região pré-sômica.

No início da 4ª semana as células que formam a parede ventral e medial do sómito perdem a sua organização compacta e originam o esclerótomo responsável pela formação de osso, cartilagem e tendões. A par do esclerótomo forma-se o miótomo e dermatomo. O Sonic hedgehog (SHH) e Noggin, secretados pela notocorda e porção inferior do tubo neural induzem a porção ventro medial do sómito a diferenciar-se no esclerótomo. As células do esclerótomo passam a expressar o fator de transcrição PAX1, o qual inicia a cascata dos genes para a formação de cartilagem e osso que dá origem à formação das vértebras. A expressão do PAX3, regulado pelas proteínas WNT provenientes da região dorsal do tubo neural, delimitam a região do dermatomiótomo. Estas mesmas proteínas também atuam sobre a porção dorso medial do sómito para formação dos músculos epaxial através da iniciação da expressão do gene muscular específico MYF5. A porção média dorsal do sómito é induzida para formar o dermatomo através da neurotrofina 3 (NT-3), produzida pela região dorsal do tubo neural. Os músculos da região hipaxial (membros e região lateral do corpo) são formados a partir da porção dorso lateral do sómito sob influência combinada das proteínas ativadoras WNT e as inibitórias BMP4, as quais em conjunto ativam outro gene muscular específico, o MYOD.

Existem 3 tipos diferentes de tecido muscular: o músculo estriado esquelético, o músculo estriado cardíaco e o músculo liso (Young, O'Dowd, & Woodford, 2014). Estas células não são as únicas células do nosso organismo com capacidade contrátil. Alguns epitélios especializados possuem células com características musculares, designadas de células mioepiteliais. Estas células, embora com origem embrionária distinta das células musculares, possuem um sistema contrátil semelhante. São responsáveis pela secreção das glândulas salivares, sudoríparas e mamárias.

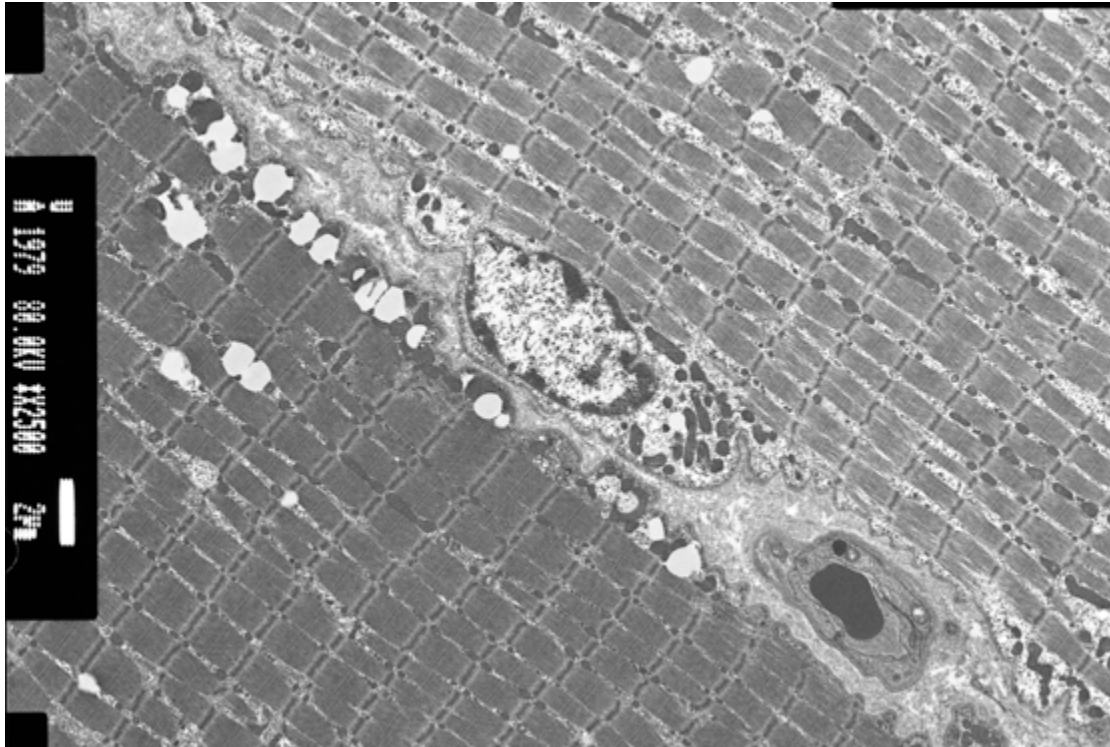
No trabalho que é aqui apresentado, a atenção é focalizada no tecido muscular esquelético. Este tem como principal papel a mobilidade do organismo. Para que o resultado da sua contração se possa manifestar em movimento, o músculo insere-se sobre os ossos através de tendões, motivo pelo qual é designado de esquelético.

A célula muscular esquelética é uma célula alongada, com um diâmetro que varia entre 10 a 100  $\mu\text{m}$  e com um comprimento que pode atingir 30 cm. Devido a estas características esta célula é designada habitualmente por fibra muscular. Contém no seu interior grande quantidade de fibrilhas, as miofibrilhas. Estas fibras têm uma contração rápida e vigorosa e são submetidas a um controle voluntário. A variação no diâmetro das fibras está relacionada com diferentes fatores: músculo estudado, idade, sexo, estado de nutrição e treino físico. O aumento do volume do músculo associado ao exercício físico, é consequência do aumento do número de fibrilhas e tem a designação de hipertrofia. O aumento de volume provocado pelo aumento do número de fibras designa-se de hiperplasia. Esta, embora possível no tecido muscular esquelético (à custa da proliferação das células satélites) tem uma expressão reduzida. Cada fibra muscular é envolvida por uma fina faixa de tecido conjuntivo, o endomísio. Estas fibras organizam-se em feixes os quais são separados uns dos outros pelo tecido conjuntivo que constitui o perimísio. A envolver o conjunto dos feixes que constituem um músculo temos o epimísio. Os vasos sanguíneos penetram através deste tecido conjuntivo, formando uma complexa rede capilar que envolve as fibras musculares. Também penetram vasos linfáticos e nervos através dos septos de tecido conjuntivo.

A fibra muscular esquelética é uma célula multinucleada, esta característica está relacionada com a sua embriogénese. A fibra muscular resulta da fusão de várias células precursoras, os mioblastos. Por esse motivo a célula muscular funciona como se fosse um sincício com várias dezenas de núcleos localizados perifericamente junto à membrana celular. No músculo adulto permanece uma população de células precursoras da fibra muscular. São as células satélites, as quais quando estimuladas podem entrar em divisão celular e originar novas fibras musculares.

Devido à sua longa utilização existem alguns termos específicos para descrever os componentes da fibra muscular esquelética: sarcolema (membrana celular), sarcoplasma (citoplasma) retículo sarcoplasmático (retículo endoplasmático).

Na sua observação ao microscópio ótico de campo claro é visível a existência de uma estriação transversal que resulta da alternância entre faixas claras e faixas escuras. No microscópio de luz polarizada a faixa escura é anisotrópica e por esse motivo foi designada de banda A. A faixa clara é designada de banda I, devido ao seu comportamento isotrópico à luz polarizada. Na observação com o microscópio eletrónico de transmissão, é possível identificar os filamentos finos de actina e os filamentos grossos de miosina (Lowe, 2015). Estes têm uma organização em sarcómeros, os quais são a unidade fundamental da contração muscular. O sarcómero é limitado por duas linhas verticais contínuas - linhas Z (ponto de ancoragem dos filamentos de actina). Cada sarcómero possui assim duas hemibandas I e uma banda A (figura 35). Devido à sua repetição longitudinal e sincronização com os que se distribuem lado a lado, são responsáveis pela estriação transversal da fibra muscular. Esta estrutura é mantida por proteínas que ligam as miofibrilhas umas às outras como os filamentos intermédios de desmina. As miofibrilhas são ainda unidas ao sarcolema através de proteínas como a distrofina. A ausência ou a modificação desta proteína é responsável por uma miopatia hereditária ligada ao cromossoma X, a distrofia muscular de Duchenne.



**Figura 35:** Fotografia de microscopia eletrônica de transmissão. Observam-se duas fibras musculares. É visível a organização das miofibrilhas em sarcômeros. Na Fibra muscular em posição súpero-direita é visível um núcleo localizado à periferia. No espaço intercelular identifica-se um tecido conjuntivo (endomísio) no qual se encontra um capilar (X2.500).

Os filamentos de actina unem-se à linha Z e os filamentos de miosina ocupam uma posição central no sarcômero. Assim, a faixa ou banda I possui exclusivamente filamentos de actina e a banda A possui uma sobreposição de filamentos de actina e miosina. É possível identificar na região central da banda A uma região constituída apenas por filamentos de miosina, designada de Banda H.

As miofibrilhas do músculo estriado contêm quatro proteínas principais: miosina, actina, tropomiosina e troponina. Os filamentos grossos são formados por miosina e os filamentos finos são constituídos pelas outras três proteínas. A actina é constituída por polímeros longos (actina F) formados por duas cadeias de monómeros globulares (actina G) enroladas entre si em hélice dupla. Cada monómero de actina G tem 5,6 nm de diâmetro, estas moléculas são assimétricas, um lado é diferente do outro e polimerizam-se para formar a actina F. Cada monómero globular possui uma região que interage com a miosina. A

tropomiosina é um filamento constituído por duas cadeias polipeptídeas enroladas entre si. Ocupa o espaço entre os dois filamentos de actina F. A troponina é constituída por três subunidades: TnT, TnC e TnI. A subunidade TnT une-se fortemente à tropomiosina, a TnC é uma zona com afinidade pelos iões cálcio e a TnI cobre a região ativa da actina, local onde ocorre a interação com a miosina.

Os filamentos grossos são constituídos por miosina. Esta proteína tem a forma de um bastão com 20 nm de comprimento e 2 a 3 nm de diâmetro. É formada por duas cadeias enroladas e cada uma tem um peso molecular de 200 KDa. Cada uma destas cadeias possui uma região filamentosa e uma zona globular designada de cabeça. Na região da cabeça encontra-se uma região específica que se liga ao ATP e possui atividade ATPásica. É nesta região que ocorre a hidrólise do ATP com a libertação da energia necessária à contração. É também na zona da cabeça que se encontra o ponto de adesão à actina.

A hidrólise da molécula de miosina por ação da tripsina permite separar dois fragmentos, a meromiosina leve e a meromiosina pesada. O fragmento leve corresponde à maior parte do bastão enquanto o fragmento pesado corresponde à saliência globular e a uma pequena porção do bastão. As moléculas de miosina dispõem-se nos filamentos grossos com a zona do bastão onde ocorre sobreposição de umas sobre as outras enquanto a zona da cabeça se projeta para fora. Na porção central do sarcómero localiza-se a banda H que corresponde à região constituída exclusivamente pela parte em bastão das moléculas de miosina. Na zona central da banda H encontra-se a linha M que corresponde à zona de ligações laterais entre filamentos grossos adjacentes. A enzima mais importante nesta região é a creatinina quinase. Esta enzima catalisa a transferência de um grupo fosfato da fosfocreatinina para a adenosina difosfato (ADP) para formar a adenosina trifosfato (ATP) necessária para a contração muscular.

A contração muscular depende da presença de iões cálcio (Mescher, 2013). A despolarização da membrana plasmática provocada pelo estímulo nervoso ao nível da placa motora desencadeia um aumento transitório da concentração de cálcio no sarcoplasma, que passa de  $10^{-7}$  M para cerca de  $10^{-5}$  M. O retículo sarcoplasmático armazena e controla o fluxo dos iões  $\text{Ca}^{2+}$ . Esse retículo é

formado por uma rede de cisternas do retículo endoplasmático liso que envolve grupos de miofilamentos. Quando a membrana do retículo é despolarizada ocorre a abertura dos canais de  $\text{Ca}^{2+}$ , com a sua libertação de forma passiva para o citoplasma. Os iões  $\text{Ca}^{2+}$  atuam sobre a troponina e dessa forma permitem que se estabeleça contacto entre a actina e a miosina para que a contração ocorra.

A contração do músculo estriado esquelético é comandada pelo impulso nervoso proveniente dos nervos motores, estes ramificam-se no perimísio do músculo e originam vários ramos de menor dimensão. Uma fibra nervosa pode enervar uma fibra muscular ou ramificar-se e enervar até cerca de 160 fibras musculares. Ao conjunto das fibras musculares enervadas por uma fibra nervosa dá-se o nome de unidade motora. O tamanho da unidade motora está relacionado com a delicadeza dos movimentos requerida pelo músculo.

O local de contacto entre o axónio e a fibra muscular é conhecido por placa motora ou junção neuromuscular. Neste local o axónio perde o invólucro da bainha de mielina e sofre uma dilatação que contacta com uma depressão na fibra muscular. Na zona terminal do axónio encontra-se grande quantidade de vesículas sinápticas com o neurotransmissor acetilcolina. Quando um impulso nervoso atinge o terminal do axónio provoca a libertação de acetilcolina na fenda sináptica. Esta acetilcolina vai aderir aos recetores existentes no sarcolema e provoca um aumento da permeabilidade da membrana celular ao  $\text{Na}^+$ , o que desencadeia a despolarização do sarcolema. Na fenda sináptica o excesso de acetilcolina é destruído pela acetilcolinesterase, que evita assim o contacto prolongado do neurotransmissor com o recetor no sarcolema. A despolarização propaga-se ao longo de toda a membrana e penetra profundamente na fibra muscular através das invaginações existentes na membrana celular. Estas invaginações constituem o chamado sistema de túbulos transversais ou túbulos T. De cada lado destes túbulos T observam-se expansões do retículo sarcoplasmático. Este conjunto constituído pelo túbulo T e duas expansões do retículo sarcoplasmático é designado por tríade. Desta forma a despolarização do sarcolema é transmitida pelos túbulos T ao retículo sarcoplasmático com a consequente libertação de  $\text{Ca}^{2+}$  e início da contração muscular. Terminada a despolarização o  $\text{Ca}^{2+}$  é captado de novo para o retículo através de um sistema de transporte ativo.

A contração muscular é explicada pelo deslizamento dos filamentos de actina sobre os de miosina. Este modelo foi proposto simultaneamente em 1954 por Andrew Huxley e Jean Hanson e é apoiado por um grande número de observações experimentais. Na fase de repouso a miosina não consegue ligar-se à actina devido ao bloqueio efectuado pelo complexo troponina-tropomiosina. Na presença de  $\text{Ca}^{2+}$  este combina-se com a unidade TnC da troponina e provoca uma modificação da configuração espacial das três unidades da troponina. Estas empurram a tropomiosina e como consequência ficam expostos os locais de ligação da actina à miosina, o que torna possível a sua interação.

Durante o período de contração o comprimento do sarcómero diminui. Isto sucede à custa da diminuição das bandas I e H. A banda I diminui de comprimento porque os filamentos de actina penetram na banda A. A banda A não sofre alteração. Contudo, a banda H que é a parte da banda A constituída exclusivamente por filamentos de miosina, também reduz de dimensão.

A energia necessária para o movimento das pontes transversais advém da hidrólise do ATP. Dada a previsível necessidade de energia as miofibrilhas encontram-se rodeadas por mitocôndrias e grânulos de glicogénio. A cabeça globular de miosina além da capacidade em se ligar à actina tem capacidade em se ligar ao ATP e provocar a sua hidrólise. A hidrólise do ATP é acompanhada por alterações na conformação da molécula de miosina produzindo dessa forma o movimento necessário ao deslizamento dos filamentos de actina sobre os de miosina. Este ciclo de movimentos que envolve a cabeça da miosina designa-se por ciclo de Lymn-Taylor. Embora os filamentos grossos possuam um elevado número de cabeças de miosina, estas não se encontram todas em atividade ao mesmo tempo. À medida que as cabeças de miosina movimentam a actina, novos locais de ligação ficam disponíveis. As pontes antigas só se desfazem quando uma nova molécula de ATP se liga às cabeças de miosina. Esta ação determina também a volta da cabeça de miosina para a sua posição original de modo a preparar-se para um novo ciclo. Na ausência de ATP as ligações actina-miosina não se desfazem, o que explica a rigidez muscular que ocorre após a morte (rigor mortis).

Uma fibra muscular não é capaz de controlar a intensidade da sua contração, esta ou se contrai ou não. A intensidade da contração de um dado músculo depende



da quantidade de unidades motoras ativadas. Nos músculos que executam movimentos mais precisos o número de fibras musculares enervadas por uma fibra nervosa é menor e atingem em alguns casos o valor de um para um.

### 5.3. Definição de sarcopenia

Sarcopenia foi o termo proposto por Rosenberg em 1989 para caracterizar a perda da massa muscular nos idosos (Rosenberg, 1997). Mais tarde Morley et al definiram sarcopenia como a perda de massa e força muscular (J E Morley, Baumgartner, Roubenoff, Mayer, & Nair, 2001).

Apesar do uso generalizado do termo sarcopenia os critérios para a sua definição e diagnóstico clínico continuam a não ser consensuais o que naturalmente condiciona a identificação dos doentes, comparação dos estudos clínicos, avaliação de resultados e até definição de estratégias terapêuticas e preventivas. Existem múltiplas definições de sarcopenia, contudo e de forma mais consistente podemos considerar a existência de sete. Destas, três são baseadas exclusivamente na massa muscular (Baumgartner, Newman e Delmonico), três utilizam a massa muscular e a velocidade da marcha (Muscaritoli, Fielding e Morley) e uma a massa muscular, a força de preensão da mão e/ou a velocidade da marcha (Cruz-Jentoft).

A primeira tentativa de definição de sarcopenia (Baumgartner et al., 1998) recorre ao valor da Massa Muscular Apendicular (MMA) por DEXA e utiliza a equação  $MMA/altura^2$  ( $Kg/m^2$ ) para definir o índice de massa muscular (IMM). O ponto de corte IMM surge quando existem dois desvios *standard* abaixo do valor médio do IMM do jovem adulto do sexo masculino e feminino. Os pontos de corte são baseados no conjunto de dados do estudo Rosetta (Gallagher et al., 1997) e são  $\leq 7.26$   $kg/m^2$  para os homens e  $\leq 5.45$   $kg/m^2$  para as mulheres.

Com o objetivo de reduzir a limitação que a abordagem anterior tinha perante o obeso e o muito magro Newman et al. propõem uma abordagem em que valor relativo da massa magra (avaliado por DEXA) é ajustado ao valor da massa gorda e da altura. Utilizam um processo estatístico diferente através do método residual. O percentil 20 da distribuição residual é utilizado como ponto de corte

para a sarcopenia (Newman et al., 2003). Esse valor é no homem -2,29 e na mulher -1,73.

Delmonico et al. utilizaram não como comparação o valor médio da MMA (avaliada por DEXA) no adulto jovem, mas sim o ponto de corte que é considerado a partir do ponto que engloba o valor abaixo de 20% da população avaliada no estudo Health ABC (Delmonico et al., 2007). Os valores de corte são  $\leq 7.25 \text{ kg/m}^2$  no homem e  $\leq 5.67 \text{ kg/m}^2$  na mulher.

Estas primeiras propostas não são totalmente satisfatórias porque a perda da massa muscular não é o único elemento determinante da mobilidade e força muscular do indivíduo. A redução da força muscular não é diretamente proporcional à perda da massa muscular. Após os 50 anos, a massa muscular sofre uma perda de 1 a 2% por ano (Hughes, Frontera, Roubenoff, Evans, & Singh, 2002), mas a força muscular sofre uma redução 1,5% por ano. Este valor aumenta para 3% a partir dos 60 anos (W. Evans & Suppl, 1997; Vandervoort, 2002). Estas percentagens são maiores em indivíduos sedentários e duas vezes mais elevadas no homem do que na mulher (Gallagher et al., 1997).

Esta situação é explicada pela existência de outros fatores como a redução do número de neurónios motores da medula espinhal, a disfunção mitocondrial e a diminuição da atividade neuronal (B. C. Clark & Manini, 2008; Ławniczak & Kmieć, 2012).

Tendo em conta estes aspetos, outros autores propuseram definições que tivessem em consideração estes fatores.

Muscaritoli et al. no “Special Interest Groups cachexia-anorexia in chronic wasting diseases and nutrition in geriatrics” adiciona à massa muscular reduzida, a baixa velocidade de marcha no seu conceito de sarcopenia (M. Muscaritoli et al., 2010). Para definir baixa massa muscular, assim como outros autores, propôs um corte -2SD relacionado com a massa muscular total (calculada por DEXA) em oposição a massa muscular apendicular. Para a velocidade de marcha reduzida eles propõem  $< 0,8 \text{ m/s}$  como ponto de corte. Em relação ao ponto de corte para a massa muscular os autores sugerem a utilização dos dados do estudo de Janssen et al. que propõe um índice de massa muscular  $\text{IMM} = \text{Massa Muscular} / \text{Massa corporal} \times 100$ . Os pontos de corte são para o homem  $\text{IMM} \leq 37\%$  e para a mulher  $\text{IMM} \leq 28\%$ .

Fielding et al. no “International Working Group in Sarcopenia” desenvolve uma definição que associa a avaliação da massa muscular apendicular (MMA) por DEXA à velocidade da marcha (R. a. Fielding et al., 2011). Assim a sarcopenia é definida perante duas condições: uma  $MMA_{(Kg)}/Altura^2_{(m^2)} \leq 7,23 \text{ Kg/m}^2$  no homem e  $\leq 5,67 \text{ Kg/m}^2$  na mulher com uma velocidade de marcha  $<1\text{m/seg}$ .

Morley et al. na “Society for Sarcopenia, Cachexia, and Wasting Disorders” definem sarcopenia através de uma MMA reduzida com diminuição da velocidade da marcha ou incapacidade em caminhar 400 m em menos de 6 minutos.

O índice  $MMA/Altura^2$  deve possuir 2 desvios padrão ou mais, abaixo do valor médio em indivíduos saudáveis entre os 20 e 30 anos do mesmo grupo étnico. Utiliza para este cálculo os dados do estudo NHANES IV (Kelly, Wilson, & Heymsfield, 2009). Os valores de corte apontados por estes autores são de  $MMA_{(Kg)}/Altura^2_{(m^2)} \leq 6,81 \text{ Kg/m}^2$  no homem e  $\leq 5,18 \text{ Kg/m}^2$  na mulher com uma velocidade de marcha  $<1\text{m/seg}$ .

O European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP) propôs como condições para o diagnóstico de sarcopenia a existência de uma diminuição da massa muscular associada a uma diminuição da força muscular e ou da performance física (Cruz-Jentoft, Baeyens, et al., 2010).

Com base neste aspeto o EWGSOP classificou a sarcopenia em primária (relacionada com a idade) e secundária quando existe uma causa subjacente. Definiu ainda três estadios nesta condição clínica: pré-sarcopenia, sarcopenia e sarcopenia grave. No estadio de pré-sarcopenia existe uma diminuição da massa muscular mas sem qualquer impacto na força ou performance física. No estadio de sarcopenia existe diminuição da massa muscular e da força ou da performance física. No estadio de sarcopenia grave estão presentes os três critérios (diminuição da massa muscular, da força muscular e da performance física). Este grupo propôs diferentes opções técnicas para a medição da massa muscular, força muscular e desempenho físico, os quais serão abordados na secção de métodos de avaliação muscular.

#### 5.4. Etiologia e bases bioquímicas da sarcopenia

Os mecanismos biológicos e as alterações fisiopatológicas que ocorrem na sarcopenia estão longe de ser totalmente compreendidos, no entanto, na última década a ciência básica e os estudos epidemiológicos têm fornecido uma grande quantidade de dados e pistas para investigações futuras.

Alguns autores consideram que a sarcopenia não deve ser considerada como uma doença associada à idade, mas como uma síndrome geriátrica (Cruz-Jentoft, Landi, Topinková, & Michel, 2010) que atingirá pelo menos 50% da população acima dos 80 anos. Existem contudo, diferenças individuais no que diz respeito à velocidade da perda da massa muscular entre indivíduos da mesma idade. Os homens têm uma diminuição mais gradual da massa muscular enquanto as mulheres têm uma queda mais abrupta após a menopausa.

O termo sarcopenia é muitas vezes utilizado para descrever diferentes processos fisiopatológicos, tais como a desnervação, a disfunção mitocondrial, e as alterações inflamatórias e hormonais que podem provocar diminuição da força muscular, mobilidade, resistência à fadiga e aumento do risco de quedas com consequente fratura (T. Lang et al., 2010).

O músculo sarcopénico possui alterações da remodelação celular, um aumento do *stress* oxidativo, vacuolização celular e alterações mitocondriais que comprometem os sistemas antioxidantes (Marzetti et al., 2013; Vasilaki & Jackson, 2013). Ocorre ainda degradação e ou alteração na regeneração das proteínas; alterações na autofagia; apoptose e diminuição do número de células satélite o que contribui na globalidade para uma diminuição importante da massa muscular (Ali & Garcia, 2014; Calvani, Joseph, & Bossola, 2013).

É hoje consensual que a sarcopenia é uma patologia multifatorial (Berardi, Annibali, Cassano, Crippa, & Sampaolesi, 2014; Lauretani et al., 2014; Santilli, Bernetti, Mangone, & Paoloni, 2014) na qual estão envolvidos fatores intrínsecos e extrínsecos. Entre eles podemos identificar: estilo de vida, fatores genéticos e metabólicos. A importância dos fatores genéticos e familiares está bem estabelecida e atinge em alguns estudos valores da ordem dos 40% ou até mais elevados (Garatachea & Lucia, 2013; Korostishevsky et al., 2015; Nabulsi et al., 2013). Apesar disto, não há evidência até ao momento atual que exista um

genótipo desfavorável que esteja associado a uma perda acelerada da massa muscular.

O principal responsável é a perda do tecido muscular com o envelhecimento. Esta atrofia muscular resulta da perda gradual e seletiva das fibras musculares. Num estudo histológico em colheitas da porção média do vasto externo durante necropsia (Lexell, Henriksson-Larsén, Winblad, & Sjöström, 1983), verificou-se que o número de fibras musculares era significativamente inferior, cerca de 25% menos no grupo de homens idosos (70-73 anos) do que no grupo de homens jovens (19-37 anos). Não foi no entanto identificada uma redução do tamanho das fibras no grupo de homens mais velhos. A diminuição do número de fibras também foi observada em ratos mais velhos (5 a 10%), embora nestes a redução seja menos marcada (Faulkner, Larkin, Claflin, & Brooks, 2007) do que no homem. As fibras mais atingidas são as do tipo II. O seu valor passa de 60% no adulto jovem sedentário para menos de 30% após os 80 anos (L. Larsson, 1983). Estas são progressivamente substituídas por fibras tipo I e adipócitos.

Esta diminuição foi relacionada com o aumento de fatores inflamatórios. Na realidade o aumento de citocinas pró inflamatórias, IL-1, IL-6 e TNF- $\alpha$  podem provocar a perda de aminoácidos e como consequência, a diminuição das proteínas da célula muscular (Rosenberg, 1997). A privação do aporte proteico tem também influência na massa muscular e os principais fatores são os estados de doença, patologia oral, fatores económicos e sociais (Mendes, Azevedo, & Amaral, 2013). São particularmente apontados como fatores associados à sarcopenia a ingestão deficiente de Vitamina D, proteínas, nutrientes antioxidantes como os carotenoides, selénio, vitaminas E e C (Robinson, Cooper, & Aihie Sayer, 2012). A frequente redução da atividade física associada ao envelhecimento contribui para a diminuição da massa muscular e maior incapacidade funcional (Dreyer & Volpi, 2005; Pahor, Manini, & Cesari, 2009). Vários estudos demonstraram uma relação estreita entre o declínio da massa e força muscular e a diminuição da síntese de testosterona (Detsky et al., 1984). Também os níveis baixos de vitamina D plasmática estão associados a diminuição da massa óssea e força muscular (Marantes et al., 2011). Nos últimos anos o sistema renina-angiotensina-aldosterona tem sido associado ao sistema musculoesquelético. Essa associação tem sido confirmada por muitos estudos

observacionais e epidemiológicos que revelam um efeito benéfico na massa muscular nos doentes hipertensos a fazer terapêutica com inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina (ECA). O mecanismo de ação não está ainda completamente esclarecido, mas alguns autores defendem que pode resultar principalmente de uma melhoria da oxigenação muscular, ao inibirem o sistema renina-angiotensina-aldosterona. (Rolland et al., 2011).

É hoje óbvio que os músculos para lá da sua evidente função mecânica são responsáveis por uma função endócrina, metabólica (B. K. Pedersen & Febbraio, 2012) e possuem até funções imunogénicas (S. Nielsen & Pedersen, 2008).

As citocinas produzidas pelo músculo (miocinas) como a miostatina, a interleucina 6 (IL-6), a irisina e outras, exercem uma ação autócrina, parácrina e endócrina (B. K. Pedersen, 2013) e são responsáveis pela comunicação entre músculo, osso, adipócito e fígado. O resultado da sua ação inclui entre outros: controle do sistema inflamatório, imunológico, do metabolismo energético, endócrino, crescimento celular, miogénese e osteogénese (Demontis, Piccirillo, Goldberg, & Perrimon, 2013; Raschke & Eckel, 2013). A sarcopenia pode ainda ser acelerada por um conjunto de fatores associados a doenças crónicas tal como: o *stress* oxidativo, degenerescência nervosa, anorexia, resistência à insulina, disfunção mitocondrial e mutações no ADN (Biolo, Cederholm, & Muscaritoli, 2014; Sakuma, Aoi, & Yamaguchi, 2015).

Todos estes aspetos têm estimulado a investigação no sentido da identificação de possíveis biomarcadores. Vários foram relacionados com a massa muscular e função, mas só uns quantos são músculo específicos. A correlação entre os seus níveis serológicos e sarcopenia permanece controversa (Cesari, Landi, Vellas, Bernabei, & Marzetti, 2014; Lippi, Sanchis-Gomar, & Montagnana, 2014).

Baseados nas mais recentes descobertas sobre os mecanismos moleculares da sarcopenia, Kalinkovich e Livshits propõem como principais intervenientes na patogénese da sarcopenia os reguladores negativos do crescimento muscular o TGF $\beta$ , miostatina, activinas (A e B) e GDF-15. Como reguladores positivos BMPs, BDNF, irisina, e FST (Kalinkovich & Livshits, 2015). Dois factores adicionais como a disfunção da Junção Neuromuscular (JNM) ou placa motora (dependente da idade, acompanhado por uma produção aumentada do CAF) e a insuficiência

contrátil associada com a expressão elevada de sTnT, parecem contribuir para o agravamento da sarcopenia.

Estes potenciais biomarcadores não passam de uma pequena fração do número de moléculas provavelmente envolvidas em todo este processo. Na realidade estudos de bioinformática sugerem que o secretoma das fibras musculares é superior a 300 proteínas.

A miostatina pertence à família TGF $\beta$  (Transforming Growth Factor Beta) e a sua ação foi comprovada em vários estudos laboratoriais. O ratinho “knockout” apresenta de forma sistemática hipertrofia muscular. No sentido inverso, a sua sobre expressão ou a administração sistémica provoca atrofia muscular (S. J. Lee & McPherron, 2001; S.-J. Lee, 2004). Foi comprovado em culturas de adipócitos humanos que estes também expressavam a miostatina pelo que se propôs a designação de adipomiocina (Raschke & Eckel, 2013).

As activinas A e B são também membros da família TGF $\beta$  e possuem uma ação reguladora negativa sobre a massa muscular. Estas têm uma ação inibidora mais potente que a miostatina. O aumento da sua expressão provoca no ratinho uma destruição muscular importante e caquexia (Chen et al., 2014).

O GDF-15, também denominado de MIC1 (Macrophage Inhibitory Cytoquine 1), é outro dos membros da superfamília TGF $\beta$ . Os seus níveis de base são muito baixos na maioria dos tecidos, com exceção da placenta. Estes aumentam de forma significativa perante diferentes tipos de agressão como envenenamento, cancro e eventos cardiovasculares (Lippi & Cervellin, 2014).

FST é uma cadeia glicoproteica simples que possui uma forte ação inibidora da miostatina. No rato transgénico, com uma expressão aumentada de FST, verifica-se um aumento significativo da massa muscular. Estão descritas várias isoformas da FST (Kumar, 2005). As proteínas da FST foram encontradas a transportar a miostatina no soro, o que torna a miostatina indetectável (Hill et al., 2002).

As BMP são também membros da família das TGF $\beta$ . Existem cerca de 20 diferentes tipos de BMP com funções variadas e por vezes mesmo antagónicas, incluindo a regulação da diferenciação celular, proliferação, sobrevivência, migração, entre outras. Foram estudadas com particular ênfase na diferenciação celular das células precursoras ósseas (Ruschke, Hiepen, Becker, & Knaus, 2012). As BMP são fatores de crescimento com uma ação a nível do osso, conhecida

desde à muito. Contudo, estudos recentes apontam para uma atividade pleiotrópica, em que para além do osso têm uma ação sobre outros tecidos, incluindo o tecido muscular esquelético. Estudos recentes apontam para um papel fundamental ao nível da massa muscular ao competirem com a via  $TGF\beta$ /Miostatina/Activina. As BMP regulam positivamente a transcrição de genes alvo através das proteínas Smad1, 5 e 8 que são capazes de formar um complexo com a Smad4 (Massagué, Seoane, & Wotton, 2005). Além disso, elas regulam negativamente a atividade de proteínas Smad6 e 7, que são capazes de impedir a ativação mediada pelo recetor de Smad1/5/8 (Hayashi et al., 1997). Assim, a complexidade da rede de sinalização  $TGF\beta$  inclui uma regulação cruzada entre os eixos ativina/miostatina-Smad2/3 e BMP – Smad1/5/8 que terão potencial para atuar em paralelo e reciprocamente (Sartori, Gregorevic, & Sandri, 2014). Isto sugere que a estimulação BMP – Smad1/5/8 poderá ser uma oportunidade terapêutica.

A Irisina é um péptido identificado recentemente (Boström et al., 2012). O seu nome está relacionado com o Deus grego Iris (mensageiro), por se pensar que o seu papel primário fosse o de estabelecer comunicação entre o músculo e o tecido adiposo. Trata-se de uma miocina (secretada pela fibra muscular) que tem como função aumentar a disponibilidade de energia para o trabalho muscular. A secreção de Irisina é realizada pela expressão e clivagem de uma proteína de membrana de tipo I da chamada “fibronectin type III domain-containing protein 5” (FNDC5), a partir da expressão do “peroxisome proliferator - activated receptor - gamma coactivator 1 alfa” (PGC1 $\alpha$ ), em função da contração muscular durante o exercício físico (Boström et al., 2012). Níveis plasmáticos elevados de Irisina foram encontrados no rato em resposta ao exercício (Huh et al., 2012), sugerindo um papel como potencial mediador na promoção da saúde associada ao exercício físico. A irisina também é secretada pelos adipócitos pelo que foi classificada como adipomiocina. Foi verificado que a irisina aumenta o tecido adiposo castanho e reforça a termogénese e aumenta o gasto de energia. Dessa forma contribui para a redução do peso corporal, melhoria da homeostase da glicose e resistência à insulina (Moreno-Navarrete et al., 2013; B. Yan et al., 2014). O tecido adiposo branco e o tecido adiposo castanho têm funções distintas. O primeiro armazena energia, enquanto o segundo que é caracterizado



por ter um grande número de mitocôndrias, com a proteína de desacoplamento 1 (UCP1) a controlar a termogénese adaptativa, o que contribui para a manutenção da temperatura do corpo (Elsen, Raschke, & Eckel, 2014).

Existem no entanto algumas inconsistências relativas ao papel da irisina no homem. Por exemplo o efeito da transformação do tecido adiposo branco em castanho e do efeito termogénico. O mesmo sucede em relação à elevação dos níveis de irisina com a atividade física. Esta não foi possível confirmar em vários estudos (Crujeiras, Pardo, & Casanueva, 2015; Erickson, 2013; Hofmann, Elbelt, & Stengel, 2014).

O BDNF é um membro da família das neurotrofinas, estruturalmente relacionado com os fatores de crescimento. Tem um papel importante no crescimento e diferenciação neuronal, assim como na sua plasticidade (Raschke & Eckel, 2013). No músculo está relacionado com a diferenciação dos mioblastos e fibras musculares, bem como na regulação da sobrevivência do neurónio motor, a libertação pré-sináptica de neurotransmissores e a manutenção da região pós-sináptica da fibra muscular esquelética (Raschke & Eckel, 2013; Sakuma et al., 2015).

Além do desequilíbrio entre os reguladores positivos e negativos da fibra muscular, existem outros elementos que participam na patogénese da sarcopenia.

### **5.5. Epidemiologia**

A prevalência da sarcopenia é bastante variável consoante o estudo realizado. Em grande parte, isto resulta da utilização de diferentes definições de sarcopenia. Assim são apontados valores entre 5-13% na população entre os 60-70 anos e 11-50% na população com mais de 80 anos (J E Morley, 2008). Em outros estudos os valores variam desde  $\leq 10\%$  (Alchin, 2014) até  $\geq 70\%$  (Batsis, Mackenzie, Barre, Lopez-Jimenez, & Bartels, 2014) em indivíduos com mais de 60 anos.

Na realidade, os resultados podem ser muito díspares, dependendo da definição de sarcopenia utilizada para o estudo (H. a. Bischoff-Ferrari et al., 2015; Dupuy et al., 2015).

Estima-se que a população mundial com idade  $\geq 60$  anos no ano 2000 fosse cerca de 600 milhões. Perspetiva-se que em 2025 atinja 1,2 biliões e em 2050 alcance os 2 biliões (World Health Organization. 2009).

Mesmo com estimativas conservadoras, a prevalência da sarcopenia no momento atual deve atingir 50 milhões de pessoas e este valor subirá para 200 milhões nos próximos 40 anos.

O impacto que a sarcopenia tem na população idosa pode ser medido em termos de morbilidade (Aihie-Sayer et al., 2005), incapacidade (Ian Janssen, Heymsfield, & Ross, 2002), custos para o sistema de saúde (Ian Janssen, Shepard, Katzmarzyk, & Roubenoff, 2004) e mortalidade (Gale, Martyn, Cooper, & Sayer, 2007).

## **5.6. Sarcopenia e outras síndromes**

Continua a existir uma grande dificuldade no consenso relativo à definição de sarcopenia. A confusão aumenta quando se pretende distinguir entre envelhecimento muscular, sarcopenia, caquexia, fragilidade e obesidade sarcopénica.

A sarcopenia é um elemento de relevo em outras síndromes associadas a uma perda importante da massa muscular como é o caso da caquexia, síndrome de fragilidade e a obesidade sarcopénica.

Caquexia (grego “cac” ou mau + “hexis” ou condição) é uma situação clínica amplamente divulgada como um estado de desgaste intenso que acompanha estadios muitas vezes terminais, associados a neoplasia maligna, cardiomiopatia congestiva e doença renal terminal (Thomas, 2007).

A caquexia é definida como uma síndrome metabólica complexa associada a doença subjacente, caracterizada pela perda de massa muscular com ou sem perda de massa gorda. A característica clínica mais proeminente na caquexia é a perda de peso (W. J. Evans et al., 2008). A caquexia está com frequência

associada a malignidade, inflamação, insulino resistência, anorexia e aumento da destruição de proteínas musculares (W. J. Durham, Dillon, & Sheffield-Moore, 2009; J E Morley, Anker, & Evans, 2009). Assim, a maioria dos indivíduos caquéticos são sarcopénicos, isto é, têm perda de massa muscular. No entanto, os doentes sarcopénicos não são considerados caquéticos e não possuem uma doença subjacente. A sarcopenia é um dos elementos da definição de caquexia proposta por Evans et al (2008). O grupo de consenso ESPEN alargou a definição de caquexia e identificou aspetos relevantes que permitem efetuar a distinção entre sarcopenia e caquexia (M. Muscaritoli et al., 2010).

A fragilidade, do inglês “frailty”, é uma síndrome geriátrica resultante de uma perda cumulativa de múltiplos sistemas fisiológicos, relacionada com a idade. Existe por esse motivo uma capacidade reduzida do organismo em tolerar eventos stressantes como quedas, hospitalização, institucionalização. Estes, pela maior vulnerabilidade do organismo podem provocar a morte (J. M. Bauer & Sieber, 2008).

Fried et al. desenvolveu uma definição fenotípica de fragilidade com base em aspetos físicos facilmente identificáveis. A presença de três ou mais das seguintes características suportam um diagnóstico de fragilidade - perda de peso involuntária, cansaço, fraqueza, marcha com velocidade lenta e baixa atividade física (Fried et al., 2001). Existe uma sobreposição clínica entre a síndrome de fragilidade e sarcopenia. Na realidade, muitos dos idosos frágeis são simultaneamente sarcopénicos e alguns dos idosos sarcopénicos são também frágeis. No entanto, o conceito de fragilidade ultrapassa os fatores físicos, abrange também fatores psicológicos e sociais, tais como o estado cognitivo, o apoio social e outros fatores ambientais (J. M. Bauer & Sieber, 2008).

Um novo fator de complexidade na definição de sarcopenia surgiu com o termo obesidade sarcopénica (Roubenoff, 2000) relacionada com um aumento da massa gorda. Neste caso existe uma diminuição da massa muscular sem diminuição ou até mesmo um aumento da massa gorda. Nos últimos anos tem sido dada particular atenção a esta condição clínica, como fator de risco para um baixo desempenho físico, com conseqüentes fraturas de fragilidade e até como fator preditivo de piores resultados clínicos quando comparado com sarcopenia

ou obesidade isolada (Binkley, Krueger, & Buehring, 2013b; Biolo et al., 2014; Ilich et al., 2014).

Foi ainda sugerido que a sarcopenia e osteoporose fossem parte da mesma doença expressa respectivamente no músculo e no osso (Sjöblom et al., 2013). Na realidade, existe uma forte correlação entre densidade mineral óssea e massa magra, quando comparada com a massa gorda (Korostishevsky et al., 2015). Na presença de sarcopenia, osteoporose e obesidade, num contexto de limitação da mobilidade, predisposição para quedas e fraturas foi proposto o termo “dismobility syndrome” (Binkley et al., 2013). Na sequência desta ideia foi proposto o termo obesidade osteosarcopénica que define a coexistência de alteração do osso e do músculo na presença de obesidade. Foi ainda sugerido que sarcopenia, obesidade sarcopénica, obesidade osteosarcopénica ou outras combinações são a mesma doença a diferentes níveis de envolvimento e desenvolvimento (Ilich et al., 2014).

### **5.7. Métodos de avaliação muscular**

Segundo o EWGSOP as técnicas de avaliação muscular para identificação de doentes sarcopénicos devem seguir os critérios da definição de sarcopenia que propuseram. Assim, deve ser efetuada a avaliação da massa muscular, da força muscular e da performance física.

Um grande numero de métodos podem ser utilizados para avaliação muscular (Cesari et al., 2012; Cruz-Jentoft, Baeyens, et al., 2010; Pahor et al., 2009). O EWGSOP propõe vários métodos (tabela 8) distinguindo a sua utilização em investigação e na prática clínica.

Variável	Investigação	Prática clínica
<b>Massa Muscular (MM)</b>	Tomografia Axial Computorizada (TAC)	BIA
	Ressonância Magnética Nuclear (RMN)	DEXA
	Dual Energy X-ray Absorptiometry (DEXA)	
	“Bioimpedance Analysis” (BIA)	
<b>Força muscular</b>	Força de preensão manual	Força de preensão manual
	Flexão/Extensão do joelho	
	“Peak Expiratory Flow”	
<b>Desempenho físico</b>	“Short Physical Performance Battery” (SPPB)	SPPB
	Velocidade da marcha	Velocidade da marcha
	“Get-up-and-go test”	“Get-up-and-go test”
	“Stair climb power test”	

**Tabela 8:** Medição da massa muscular, força e desempenho físico em investigação e na prática clínica. Segundo Cruz-Jentoft et al (2010).

### 5.7.1. Avaliação da Massa Muscular

Para a avaliação da massa muscular três técnicas de imagem podem ser utilizadas: Tomografia Axial Computorizada (TAC), Ressonância Magnética Nuclear (RMN) e “Dual Energy X-ray Absorptiometry” (DEXA). A RMN e TAC permitem pela sua qualidade de imagem distinguir com precisão a gordura dos restantes tecidos moles, o que torna estes métodos o “Golden Standart” na avaliação da massa muscular. Contudo, o custo elevado, a dificuldade de acesso ao equipamento e alguma preocupação com a elevada exposição à radiação X (TAC de corpo inteiro) limita a sua utilização na prática clínica (Chien, Huang, & Wu, 2008).

A DEXA é um método alternativo, quer em investigação, quer na prática clínica. Permite distinguir a gordura, o mineral ósseo e a massa magra. A sua maior

limitação é a não portabilidade. Baumgartner et al, propuseram que se efetuasse a avaliação da Massa Muscular Apendicular (MMA) através da realização de DEXA aos quatro membros. Através deste valor pode ser calculado o Índice de Massa Muscular (IMM) através da equação  $MMA/altura^2$  (Kg/m<sup>2</sup>). É considerada a existência de sarcopenia quando o IMM tem dois desvios *standard* abaixo do valor médio do IMM do jovem adulto do sexo masculino e feminino. Como já referimos anteriormente, outros autores utilizaram a DEXA para efetuar o cálculo da massa muscular, mas com abordagens diferentes, o que naturalmente os levou a obter pontos de corte para sarcopenia diferentes (Delmonico et al., 2007; R. a. Fielding et al., 2011; J E Morley; M. Muscaritoli et al., 2010; Newman et al., 2003). Na tabela 9 encontram-se os pontos de corte de diferentes estudos.

A Bioimpedância é um método que permite efetuar a estimativa do volume de massa gorda e da massa magra do organismo. É um teste fácil de usar, de baixo custo, facilmente reproduzível e apropriado para os doentes acamados ou em ambulatório. Foi estudada durante mais de uma década (“Bioelectrical impedance analysis in body composition measurement: National Institutes of Health Technology Assessment Conference Statement,” 1996) e em condições *standard* os resultados da bioimpedância têm boa correlação com os resultados da RMN (I Janssen, Heymsfield, Baumgartner, & Ross, 2000). As equações de predição foram validadas para uma população adulta multiétnica. Valores de referência foram estabelecidos para o adulto caucasiano, homens e mulheres incluindo indivíduos mais velhos (U G Kyle, Genton, Karsegard, Slosman, & Pichard, 2001; Ursula G. Kyle, Genton, Slosman, & Pichard, 2001). A bioimpedância pode por tudo isto ser uma alternativa ao DEXA, com a vantagem de ser mais barata e ser realizável na enfermaria.

A análise da composição corporal tem suscitado grande interesse na última década em várias áreas da medicina, desordens metabólicas, doenças cardiovasculares e renais entre outras (Ian Janssen, Baumgartner, Ross, Rosenberg, & Roubenoff, 2004a; Rodrigues Barbosa, Santarém, Filho, Souza Meirelles, & Nunes Marucci, 2001).

A propriedade elétrica dos tecidos é estudada desde 1871, mas só em 1970 os fundamentos da “Bioelectrical Impedance Analysis” (BIA) foram descritos (Britto & Mesquita, 2008; Ursula G Kyle et al., 2004). Os primeiros estudos da BIA foram

realizados na década de 1930 e 1940, relacionando a impedância com o fluxo sanguíneo (Atzler & Lehmann, 1932; Nyboer, 1950). Mais tarde foram estudadas as relações de impedância com a água corporal total e a massa magra (Hoffer, Meador, & Simpson, 1969; Thomasset, 1962). A BIA está atualmente validada para estimar a composição corporal e o estado nutritivo de indivíduos saudáveis e em situações clínicas como a desnutrição, trauma, cancro, estado pré e pós-operatório, hepatopatias, insuficiência renal, gravidez, assim como em crianças, idosos e atletas (Barbosa-Silva, Barros, Wang, Heymsfield, & Pierson, 2005; Gupta et al., 2004, 2009).

Na avaliação da composição corporal, a técnica da BIA baseia-se no modelo de um condutor cilíndrico, com comprimento e área transversal uniformes e homogêneos, ao qual o corpo humano se assemelha. Tal comparação é questionável, pois a composição corporal é heterogênea. Assume-se então, que o corpo humano é composto por cinco cilindros conectados em série, e não por um único cilindro (Britto & Mesquita, 2008; Ursula G Kyle et al., 2004). Segundo a literatura, o volume do cilindro, assim como do corpo humano está diretamente relacionado com a impedância total do corpo, estimando-se a composição corporal através da estatura ao quadrado, dividida pela resistência ( $V = \text{estatura}^2 / R$ ). A resistência à corrente através do corpo está diretamente relacionada com o comprimento do condutor e inversamente com a sua área transversal.

A BIA mede a oposição que os tecidos oferecem à passagem de uma pequena corrente alterna (inferior a 1 mA). Essa oposição é chamada de impedância (Z), a qual é função de dois componentes ou vetores: a resistência (R) dos tecidos em si mesmo e a oposição adicional, a reactância (Xc), devido à capacitância das membranas celulares. O vetor R mede a oposição ao fluxo da corrente elétrica através dos meios intra e extracelulares do corpo e está diretamente associado ao nível de hidratação desses meios. O vetor Xc mede a oposição ao fluxo da corrente causada pela capacitância produzida pela membrana celular (Baumgartner, Chumlea, & Roche, 1988; Britto & Mesquita, 2008; Ursula G Kyle et al., 2004). Este vector Xc é também designado por resistência capacitiva e define a oposição do fluxo elétrico causada pela capacitância (propriedade de armazenar energia elétrica sob a forma de um campo eletrostático). Um capacitor é formado por duas ou mais membranas condutoras, separadas por um

material isolante ou não condutivo, capaz de armazenar energia elétrica. As membranas citoplasmáticas do ser humano são constituídas por duas camadas de material proteico (bom condutor) e uma camada de material lipídico (isolante). Dessa forma, a membrana celular atua como se fosse um capacitor, oferecendo  $X_c$  (capacitância) (Britto & Mesquita, 2008; Ursula G Kyle et al., 2004). Assim, no corpo humano, as membranas celulares podem armazenar a energia por um pequeno período de tempo e provocam um atraso na corrente. Esse “atraso” no fluxo da corrente elétrica, causado pela capacitância, gera uma queda na tensão da corrente ou uma mudança de fase que é definida como ângulo de fase (AF), ou ainda, como arco tangente da relação  $X_c$  e  $R$ .

A relação geométrica entre  $Z$ ,  $R$ ,  $X_c$  e AF depende da frequência da corrente elétrica administrada. Em baixas frequências ( $f_1$ ) ( $\sim 1\text{kHz}$ ), a impedância das células e das suas membranas é demasiado elevada para que a corrente consiga penetrar o conteúdo celular, por isso as membranas funcionam como resistências e apenas o fluido extracelular pode ser medido. O componente capacitivo do sistema é um circuito aberto, em que  $X_c$  é igual a zero, e a  $Z$  puramente resistiva (Baumgartner et al., 1988). Com o aumento da frequência o  $X_c$  aumenta na proporção da  $R$ , formando o AF. Nesse ponto máximo, o semicírculo atinge a frequência característica ( $f_c$ ) específica para o sistema. A  $f_c$  é o valor máximo do semicírculo imaginário da bioimpedância. Ao alcançar a  $X_c$  começa a diminuir na proporção da  $R$ , enquanto ocorre o aumento da frequência da corrente elétrica.

Em frequências mais elevadas (50KHz e 100 KHz), a corrente elétrica passa através das membranas celulares. Dessa forma permite a avaliação da impedância dentro e fora das células e como consequência, determinar o balanço hídrico intra e extracelular. Provoca um aumento da  $R$  e diminuição AF. Em altas frequências, o componente capacitivo do sistema é um curto-circuito e a  $Z$  resistiva em exclusivo ( $R_{00}$ ). Dessa forma, através dos valores obtidos para essas variáveis ( $Z$ ,  $R$  e  $X_c$ ) em diferentes frequências, o analisador calcula a quantidade de água corporal total e a sua distribuição intra e extracelular e determina a massa magra e a composição do corpo.

A impedância varia com a frequência da corrente utilizada (normalmente 50 KHz quando só é utilizada uma frequência). A BIA pode ser utilizada em



multifrequência, permitindo dessa forma uma análise mais detalhada da composição do organismo. Esta variedade de BIA é designada de bioimpedância espectral.

A BIA fundamenta-se no princípio de que os tecidos corporais oferecem diferentes oposições à passagem da corrente elétrica. Nos sistemas biológicos a corrente elétrica é transmitida pelos iões contidos nos fluidos corporais, mais concretamente os iões sódio e potássio. Os tecidos magros são bons condutores da corrente elétrica devido à grande quantidade de água e eletrólitos, por isso têm uma baixa resistência à passagem da corrente elétrica. Por outro lado, a gordura, o osso e a pele constituem um meio de baixa condutividade e possuem por isso uma elevada resistência (Britto & Mesquita, 2008; Kamimura, Draibe, Sigulem, & Cuppari, 2004; Ursula G Kyle et al., 2004).

A partir dos valores da R e da Xc obtidos pela BIA, são utilizadas diferentes equações de regressão disponíveis na literatura, para estimar os componentes corporais, e assim, determinar os valores de massa de gordura, massa magra e água corporal. Essas equações preditivas são ajustadas para sexo, etnia, idade, peso, altura e nível de atividade física (Barbosa-Silva et al., 2005; Rodrigo, Lima, Rech, & Petroski, 2008).

Os valores de BIA são afetados por vários fatores incluindo a posição do corpo, o estado de hidratação, o consumo de bebidas e comida, temperatura ambiente, temperatura cutânea, atividade física recente e condutância da mesa de exame. Por todos estes motivos é indispensável protocolar o procedimento de forma a controlar estas variáveis que interferem no resultado.

Uma variedade de aparelhos de BIA estão comercialmente disponíveis desde a década de 1990, e hoje é possível encontrar aqueles que avaliam a composição corporal de forma tradicional e segmentar (Ursula G Kyle et al., 2004).

Existem atualmente disponíveis aparelhos de monofrequência (50 KHz) ou de multifrequência, com frequências entre os 5 e os 1000 KHz (Rodrigues, Silva, Monteiro, & Farinatti, 2001). Os aparelhos de monofrequência são os mais usados.

A transmissão da corrente elétrica pelo corpo é efetuada por quatro sensores (modelo tetrapolar) que em contacto com as mãos e pés, registam a impedância dos segmentos corporais entre os membros superiores e o tronco, entre os

membros inferiores ou entre os membros superiores e inferiores (Filho et al., 2010).

Os aparelhos que fazem a avaliação entre os membros superiores e inferiores são o modelo mais usado. Consistem na utilização de quatro elétrodos colocados no hemicorpo direito do indivíduo avaliado: na mão, próximo às articulações metacarpofalângicas na superfície dorsal; no punho, entre as proeminências distais do rádio e cúbito; no pé na sua região dorsal junto às articulações metatarsofalângicas; e no tornozelo, entre os maléolos interno e externo (Heyward, 2000).

A avaliação da composição corporal é hoje um tema de interesse em vários sectores da saúde e investigação. De entre as diferentes partes, a avaliação da massa muscular é foco de particular interesse em áreas como a fisiologia, nutrição, clínica médica e geriatria. Entre os métodos para a avaliação da massa muscular propostos pelo EWGSOP (RMN, TAC, DEXA e bioimpedância) a bioimpedância é uma técnica com algumas limitações, contudo a sua portabilidade, facilidade de uso, ausência de riscos e reduzido custo fazem dela uma técnica com grande potencial e interesse para ser utilizada de uma forma generalizada.

A impedância elétrica muscular não avalia a atividade elétrica intrínseca do músculo. Avalia sim a distorção sofrida por uma corrente elétrica ao atravessar o tecido. Assim as alterações musculares provocam uma modificação na corrente que pode constituir uma assinatura (M. R. Turner, Kiernan, Leigh, & Talbot, 2009) para essa patologia. Esta técnica tem estado a ser utilizada na esclerose lateral amiotrófica (Rutkove et al., 2007) e em outras doenças musculares como potencial biomarcador. Embora seja uma técnica relativamente recente tem mostrado um enorme potencial.

A BIA é hoje considerada como biomarcador muscular. A validação da bioimpedância elétrica para avaliar a massa muscular (I Janssen, Heymsfield, Baumgartner, & Ross, 2000) foi realizada recorrendo à correlação dos resultados obtidos pela bioimpedância e RMN. Através destes obteve-se uma equação através da qual é possível estimar a massa muscular total (equação 2).

$$M \text{ Muscular (Kg)} = [(Al^2 / R \times 0,401) + (\text{género} \times 3,825) + (\text{idade} \times -0,071)] + 5,102$$

**Equação 2:** Cálculo da Massa Muscular através da bioimpedância.

Em que Al é a altura em centímetros; R a resistência em ohms; para o género, o masculino é = 1 e feminino = 0; a idade é em anos. Esta equação foi definida para os caucasianos, pode contudo ser utilizada nos hispânicos e afro-americanos, mas subestima a massa muscular nos asiáticos. Mais tarde, foram definidos os valores de corte a partir dos quais se considera a existência de uma massa muscular considerada sarcopénica (Ian Janssen, Baumgartner, Ross, Rosenberg, & Roubenoff, 2004). Nesse estudo a debilidade física foi avaliada através de um questionário e a bioimpedância foi utilizada para estimar o valor da massa muscular total. A normalização da massa muscular total ou absoluta pela altura em metros elevada ao quadrado, fornece o índice de massa muscular. Desta forma foram identificados os pontos de corte do índice massa muscular associados ao elevado risco de debilidade física. Os valores de corte são para o homem: sarcopenia grave  $\leq 8,50 \text{ Kg/m}^2$ , sarcopenia moderada entre  $8,51\text{-}10,75 \text{ Kg/m}^2$  e valores normais  $\geq 10,76$ . Na mulher esses valores são: sarcopenia grave  $\leq 5,75 \text{ Kg/m}^2$ , sarcopenia moderada  $5,76\text{-}6,75 \text{ Kg/m}^2$  e valor normal  $\geq 6,76 \text{ Kg/m}^2$  (tabela 9).

É uma técnica com algumas limitações, contudo a sua facilidade de utilização, rapidez, o seu custo reduzido, e por não se tratar de um método invasivo favorece a sua utilização na avaliação da massa muscular de forma generalizada. Como pensamos que a avaliação da massa muscular nos doentes com FEFP é muito importante e na vida real seria impossível por motivos económicos e de disponibilidade na maioria dos hospitais a utilização de outros meios de avaliação muscular como a DEXA, TAC ou RMN, introduzimos no nosso estudo a bioimpedância elétrica.

As medições antropométricas como o perímetro da metade superior do braço, a avaliação da prega cutânea tricipital e do perímetro da porção média da perna são usados na prática clínica como forma de avaliação da massa muscular.

Contudo, as alterações associadas à idade, como a perda de elasticidade da pele e as alterações da distribuição dos depósitos de gordura, provocam erros importantes da estimativa da massa muscular em especial nos idosos. Existem poucos estudos que validem as medições antropométricas em idosos e obesos. Por tudo isto, não são utilizadas por rotina no diagnóstico de sarcopenia.

### **5.7.2. Avaliação da força muscular**

A força muscular é proporcional ao número de sarcômeros presentes no músculo, recrutados durante a contração. Existem diversos fatores que a influenciam, como o sexo, idade, características antropométricas e fatores relacionados com a fisiologia do tecido muscular tais como as alterações do pH, da temperatura, do fluxo sanguíneo e acumulação de produtos do metabolismo celular (Guyton AC & Hall JE, 2006; Heffernan et al., 2012).

A avaliação da força muscular é hoje considerada como um dado importante capaz de fornecer informação preditiva sobre a limitação funcional (Rantanen et al., 1999) e incapacidade futura. Existem vários métodos de medição da força muscular que vão desde o simples dinamômetro para medir a força isométrica, até aos complexos sistemas de medição da força isocinética. No estudo “Health Aging and Body Composition” (Visser et al., 2005) verificou-se que a maior ou menor incapacidade para a mobilidade não era explicada exclusivamente pela área muscular da parte média da perna. No mesmo estudo, a diminuição da massa muscular não explica a forte correlação entre força muscular e mortalidade, sugerindo que a força muscular é mais importante na previsão de eventos do que a massa muscular (Newman et al., 2006). Neste e em outros estudos foi demonstrado que a força de preensão da mão e a força do quadrícipite têm similar valor preditivo para a mortalidade. No estudo InChianti (Lauretani et al., 2003) foi ainda demonstrado uma forte correlação entre a força de preensão da mão e a força muscular do membro inferior. Estes resultados sugerem por um lado que a sarcopenia é um problema sistémico e por outro que a avaliação da força de preensão é uma excelente opção para avaliar o estado funcional muscular, evitando a necessidade de recorrer a processos mais complexos e dispendiosos.

Existem várias técnicas bem validadas para medição da força muscular. A avaliação da força de preensão da mão através de um dinamómetro tem uma forte correlação com a força muscular do membro inferior, tal como ficou demonstrado no estudo InChianti (Lauretani et al., 2003). Uma força de preensão reduzida é um indicador da existência de uma mobilidade reduzida e um elemento de prognóstico sobre o resultado clínico mais preciso que a diminuição da massa muscular (Lauretani et al., 2003). No teste da força de flexão/extensão do joelho é efectuada uma avaliação do poder muscular ou seja a força desenvolvida por unidade de tempo. Na população idosa o poder muscular diminui mais rapidamente do que a força muscular. Ambos são importantes mas o poder muscular permite uma previsão da atividade funcional de forma mais rigorosa (J. F. Bean et al., 2002). Foi ainda proposto que a força muscular fosse avaliada pelo “peak expiratory flow” (PEF). Em indivíduos sem patologia pulmonar, o resultado depende da força dos músculos respiratórios. É uma técnica pouco dispendiosa, simples e facilmente acessível que tem valor prognóstico (Chien et al., 2008). Contudo, a investigação com o uso de PEF na avaliação da força muscular é praticamente inexistente pelo que não se recomenda a sua utilização (Cruz-Jentoft, Baeyens, et al., 2010).

De todos os métodos de avaliação da força, a dinamometria manual ou avaliação da força de preensão da mão é o método mais utilizado. É um teste simples que avalia a função muscular (Kludjian, Foster, Kammerling, Cooper, & Karran, 1980). Trata-se de um teste realizado com um dispositivo portátil (dinamómetro), é um procedimento rápido, de baixo custo e não invasivo.

O termo força muscular (Schlüssel, 2008) é utilizado para designar a capacidade de um determinado músculo ou grupo de músculos para produzir ou resistir a uma força. Pode ser classificada como isométrica, isocinética ou isotónica. A Dinamometria Manual é uma medida de força isométrica, que envolve o emprego de uma força sobre um objeto imóvel. O músculo contrai-se, permanece em tensão durante um curto período de tempo com uma alteração desprezível do seu comprimento.

A aplicação clínica da avaliação da força de preensão é referenciada por vários autores durante os últimos anos em diferentes campos da medicina (Bohannon, 2001a). Foi demonstrada a sua importância como ferramenta no rastreio do

risco da síndrome de fragilidade na altura do internamento hospitalar (Norman et al., 2005). É um marcador importante na avaliação da sarcopenia (Cruz-Jentoft, Baeyens, et al., 2010), do estado de nutrição (Norman, Stobäus, Gonzalez, Schulzke, & Pirlich, 2011) e da síndrome de fragilidade (Syddall, Cooper, Martin, Briggs, & Sayer, 2003). É ainda reconhecido o seu importante papel como indicador do estado nutricional de doentes submetidos a cirurgia, assim como elemento de predição de complicações pós operatórias, mortalidade (Bohannon, 2001b), aumento do tempo de internamento, fraturas e declínio cognitivo dos idosos (R. Cooper et al., 2011).

Existem diferentes tipos de dinamómetros que podem ser classificados em quatro categorias: hidráulicos, pneumáticos, mecânicos e “*strain gauges*”. Os dinamómetros hidráulicos são sistemas selados que medem a força de preensão em quilogramas (ou libras) força. Os dispositivos pneumáticos usam uma bolsa de ar sobre a qual é realizada a força de preensão para determinar o valor da mesma. Os mecânicos medem a força de preensão em função da quantidade de tensão produzida numa mola de aço. Os “*strain gauges*” são aparelhos em que a força exercida em uma célula de carga é captada eletronicamente, amplificada e transmitida para um monitor digital.

O dinamómetro hidráulico de Jamar desenvolvido por Bechtol é o dispositivo mais utilizado nos estudos que fazem uma avaliação da força de preensão manual (Bechtol, 1954). É um aparelho de utilização simples, fornece uma leitura rápida e direta. Embora não existam estudos que permitam indicar de quanto em quanto tempo o aparelho deve ser calibrado, é recomendado que seja efetuado pelo menos uma vez por ano (Mendes et al., 2013). Este dinamómetro é o recomendado pela Sociedade Americana de Terapeutas da mão (American Society of Hand Therapist - ASHT) que o considera como o instrumento mais acurado e preciso (Fess EE, 1992).

Ao efetuar a avaliação de parâmetros biológicos num indivíduo é aconselhado que exista um protocolo que permita padronizar o procedimento de forma a garantir a fiabilidade e comparabilidade das medições. Fazem parte do protocolo da avaliação da força de preensão: instruções, posição do indivíduo, posição de manuseio, número de aferições, duração da contração, períodos de descanso e

teste prévio. As características individuais que influenciam os valores da força de preensão são: género, idade, estatura, massa corporal e mão dominante.

As instruções devem claras, concisas e objetivas para que a informação seja corretamente recebida. É também importante o tom de voz utilizado na transmissão dessas instruções. Foi encontrada uma relação entre o volume da voz com que eram transmitidas as instruções e a força de preensão (Johansson, Kent, & Shepard, 1983). Com um volume de voz mais elevado obteve-se maior força de preensão. A maioria dos estudos não especifica a forma como as instruções são dadas durante o procedimento e entre aqueles que o fazem uns sublinham o facto de nenhum encorajamento (Boadella, Kuijer, Sluiter, & Frings-Dresen, 2005; Incel, Ceceli, Durukan, Erdem, & Yorgancioglu, 2002) ser realizado enquanto outros o fazem (Hanten et al., 1999; Härkönen, Piirtomaa, & Alaranta, 1993).

Foi demonstrado que a posição do indivíduo afeta o resultado (Hillman et al., 2005). Na posição padronizada e proposta pela ASHT o indivíduo está sentado numa cadeira com encosto vertical reto e sem suporte para os braços, com o cotovelo fletido a 90º e antebraço em posição neutra (Fess EE, 1992). Em estudos efetuados com o indivíduo em posição ortostática a força de preensão era sobrestimada (Hanten et al., 1999). Posteriormente, a posição corporal foi adaptada ao contexto clínico e o teste passou a ser realizado com o doente sentado e cotovelo apoiado ou com o doente em decúbito dorsal numa cama fletida a 30º e também com o cotovelo apoiado (Hillman et al., 2005). Não se observaram diferenças significativas entre estas duas posições, contudo quando comparadas com a posição recomendada pela ASHT, os resultados foram significativamente superiores aos da força avaliada com o doente sentado ou deitado, mas com apoio dos cotovelos. Assim, é perceptível que variações na posição usando o mesmo instrumento podem influenciar significativamente os resultados. Por este motivo, é indispensável padronizar os procedimentos de forma a manter uma consistência na aferição.

Alguns instrumentos como o dinamómetro de Jamar permitem que se ajuste a pega na altura da avaliação da força de preensão. Isto permite adaptar a posição de manuseamento do instrumento para que melhor se adapte ao tamanho da mão e comprimento dos dedos. O dinamómetro de Jamar possui ajuste para

cinco posições, mas as posições mais frequentemente utilizadas na maioria dos estudos são a segunda e a terceira (Crosby, Wehbe, & Mawr, 1994; Mathiowetz et al., 1985; Schmidt & Toews, 1970).

É fácil de compreender que existe uma diferença de força de preensão entre a mão direita e esquerda do mesmo indivíduo. A ASHT recomenda a utilização da mão não dominante para efetuar a avaliação, mas esta opção pode originar valores inferiores. Foi descrita uma diferença de 10% entre a mão dominante e não dominante (Schmidt & Toews, 1970), contudo esta pode variar entre 5- 10% e atingir até 30% (Bechtol, 1954). No estudo de Schmidt este verificou que em 5,4% dos casos não existia diferença entre as duas mãos e que em cerca de 22,6% os homens apresentavam valores mais elevados na mão não dominante. Num outro estudo (Crosby et al., 1994) verificou-se que em indivíduos esquerdinos não existia diferença de força entre as mãos. Na verdade, 50% dos esquerdinos e 9% dos destros apresentavam a mão dominante mais fraca, embora essa diferença não tivesse significado estatístico.

O número de avaliações da força muscular por indivíduo em cada estudo é variável segundo as opções dos autores. Além do cálculo da média das leituras (geralmente três) da força de preensão, pode ainda utilizar-se apenas uma leitura, a maior entre duas ou três leituras ou a média das duas maiores entre três. Não foram observadas diferenças (Innes E., 1999) significativas entre estas diferentes alternativas, permitindo assim que se escolha o método que nos pareça mais adequado ao estudo. O procedimento mais utilizado nos artigos consultados é o registo da maior entre três leituras. O período de tempo de contração sugerido por Innes é o de 3 segundos. É ainda sugerido que exista um intervalo de tempo entre cada leitura de forma a evitar o cansaço muscular. A maioria dos estudos utiliza um intervalo de tempo de um minuto entre cada leitura, mas em alguns estudos foram utilizados intervalos mais pequenos como dois a cinco segundos (Boadella et al., 2005; Luna-Heredia, Martín-Peña, & Ruiz-Galiana, 2005) e quinze segundos (Hanten et al., 1999). Num estudo em que foram comparados intervalos de descanso de 15, 30 e 60 segundos (Trossman & Li, 1989) nenhuma diferença significativa foi observada, embora se tenha verificado uma tendência para o declínio das forças ao longo das aferições.



Existem várias características individuais que influenciam a força de preensão. Entre elas destaca-se a idade, sexo, massa corporal e estatura (Innes E., 1999). Os homens apresentam valores mais elevados que as mulheres. Existe uma relação em curva entre idade e força de preensão, verifica-se um aumento progressivo que atinge o pico entre os 30 e 45 anos. Após essa idade observa-se uma diminuição progressiva com o envelhecimento. Existe uma correlação positiva entre força de preensão e massa corporal e estatura em indivíduos até aos 98 Kg e 190 cm altura. O tipo de ocupação e as atividades de lazer também parecem influenciar a força de preensão (Bechtol, 1954; Crosby et al., 1994).

Um dos problemas associado à avaliação da força de preensão da mão quando aplicado à clínica deve-se ao facto de não existirem critérios que permitam classificar o nível de força. Estudos realizados em vários países que incluíram indivíduos saudáveis entre os 17 e os 97 anos revelaram valores médios de força de preensão da mão não dominante entre os 22,9 e os 27,0 Kg nas mulheres e entre os 35,2 e os 47,0 Kg nos homens (Günther, Bürger, Rickert, Crispin, & Schulz, 2008; Luna-Heredia, Martín-Peña, & Ruiz-Galiana, 2005b; Schlüssel, 2008). Para a população portuguesa não existem referências.

Em alguns estudos clínicos a avaliação da força tem sido classificada em elevada, intermédia e baixa, em função dos quartis da distribuição da amostra estudada (Matos, Tavares, & Amaral, 2007; Rantanen et al., 1999). Outros autores têm classificado a força através de um ponto de corte de valor igual a 85% do valor médio da força de preensão da mão em indivíduos saudáveis (Hunt, Rowlands, & Johnston, 1985; Klidjian et al., 1980).

Era importante realizar um estudo multicêntrico a nível nacional que envolvesse várias origens étnicas e que fossem desenvolvidos critérios de classificação da força de preensão muscular quando associados a determinado tipo de patologia. Também neste aspeto, o estudo que aqui se apresenta, poderá abrir algumas portas, pois nele se avalia a força de preensão em doentes com FEPP e com coxartrose. Na tabela 9 encontram-se os pontos de corte por género e IMC.

### 5.7.3. Avaliação da performance física

Para a avaliação da performance ou desempenho físico podem ser utilizados vários testes (tabela 9).

O “Short Physical Performance Battery” (SPPB) avalia equilíbrio, marcha, força e resistência. É constituído por um conjunto de testes que avaliam a capacidade do indivíduo para ficar de pé (na posição com os pés juntos, posição com um pé parcialmente à frente do outro e posição com um pé à frente do outro), o tempo para se levantar de uma cadeira caminhar 3 m e voltar e sentar-se e o tempo para se levantar e sentar numa cadeira cinco vezes seguidas (Guralnik et al., 1994). O SPPB pode ser usado como teste padrão em investigação ou na prática clínica. A pontuação do SPPB é um somatório de pontos em três testes: equilíbrio, marcha e levantar da cadeira. Cada teste tem o mesmo peso com pontuação entre 0 e 4, pelo que a pontuação máxima é de 12 pontos.

A avaliação da Velocidade da Marcha que também faz parte do teste SPPB, pode ser usada isoladamente, quer na prática clínica, quer em investigação. Não existe uma correlação linear entre força e a velocidade da marcha, o que explica que pequenas alterações na capacidade fisiológica tenham efeito significativo na performance dos doentes com síndrome de fragilidade. Por outro lado, grandes mudanças na capacidade podem ter um efeito reduzido no adulto saudável (Buchner, Larson, Wagner, Koepsell, & de Lateur, 1996). Foi confirmada a importância do estudo da velocidade da marcha como elemento preditivo de eventos adversos (limitação da mobilidade e mortalidade) de saúde (Cesari et al., 2009).

O teste “Timed get-up-and-go” mede o tempo necessário para completar uma série de tarefas funcionalmente importantes. Requer que o indivíduo se levante de uma cadeira, percorra 3 metros, faça o percurso inverso e volte a sentar-se na cadeira. Este permite uma avaliação dinâmica do equilíbrio. É atribuído um valor numa escala de cinco pontos (Mathias et al., 1986).

O teste “Stair climb power” foi proposto como método clinicamente relevante na avaliação da capacidade funcional e pode ser também utilizado em investigação (J. F. Bean, Kiely, LaRose, Alian, & Frontera, 2007).

Em termos de avaliação dos resultados, a questão que se coloca é a classificação desses mesmos resultados. Por outras palavras, a partir de que valor (ponto de corte) devemos considerar a existência de sarcopenia. A identificação dos pontos de corte depende da técnica de medição utilizada e da disponibilidade de estudos de referência. O EWGSOP recomenda o uso de população normativa (adulto jovem saudável) em vez de população preditiva, com pontos de corte em dois desvios padrão (dp) abaixo do valor médio de referência. Para tal é imprescindível obter valores de referência para as populações de todo o mundo, o que implica a realização de mais estudos. Na tabela 9 estão indicados alguns pontos de corte obtidos a partir da literatura sobre estudos clínicos em sarcopenia. Estes são baseados em populações normativas quando existente, ou em populações preditivas na ausência dos primeiros.

### **5.8. Biomarcadores**

Os biomarcadores da sarcopenia, como qualquer outro biomarcador deve ter as características propostas pelo “Biomarkers Definitions Working Group”. Devem ser objetivamente mensuráveis e avaliados como indicadores de um processo biológico normal, processo patogénico ou como resposta a uma intervenção terapêutica (Biomarkers Definitions Working Group, 2001).

A descoberta de biomarcadores fiáveis na sarcopenia permitirá compreender melhor esta patologia, ajudando desde logo na sua definição, mas também na sua deteção precoce e tratamento. A nossa incapacidade atual para compreender os mecanismos moleculares associados à sarcopenia tem impedido a sua identificação.

Múltiplos marcadores biológicos têm sido propostos, contudo a ausência de especificidade reduz o seu interesse e limita a sua utilização.

Os biomarcadores mais referidos são os marcadores inflamatórios como: proteína C reativa, interleucina 6, TNF $\alpha$  (Cesari et al., 2012; Schaap, Pluijm, Deeg, & Visser, 2006). Níveis baixos de hemoglobina são associados ao desempenho muscular (Cesari et al., 2004; B. W. J. H. Penninx et al., 2004). Níveis baixos de albumina sérica são associados a diminuição da força de preensão (Schalk, Deeg, Penninx, Bouter, & Visser, 2005).

<b>Critério</b>	<b>Método de medição</b>	<b>Pontos de corte por gênero</b>	<b>Referência grupo de definição</b>	<b>Referência bibliográfica</b>
<b>Massa Muscular</b>	<b>DEXA</b>	<b>Índice de massa muscular esquelética (IMM) (massa muscular apendicular/ altura<sup>2</sup>)</b>		
		Homem 7,26 Kg/m Mulher 5,5 Kg/m	Com base em 2 DP abaixo da média dos jovens adultos e sexo (Rosetta Study)	(Baumgartner et al., 1998)
		Homem 7,25 Kg/m Mulher 5,67 Kg/m	Com base no sexo - menos 20% do grupo de estudo (n =2976)	(Delmonico et al., 2007)
		Homem 7,23 Kg/m Mulher 5,67 Kg/m	Com base no sexo - menos 20% do grupo de estudo (estudo Health ABC)	(Newman et al., 2003)
		<b>Resíduos de regressão linear da massa magra apendicular ajustados para a massa gorda assim como à altura</b>		
		Homem -2,29 Mulher -1,73	Com base no sexo - menos 20% do grupo de estudo (estudo Health ABC)	(Newman et al., 2003)
	<b>Bioimpedância (BIA)</b>	<b>IMM calculado a partir do valor da massa muscular (MM) obtido BIA , segundo a equação (MM/altura<sup>2</sup>)</b>		
		Homem 8,87 Kg/m <sup>2</sup> Mulher 6,42 Kg/m <sup>2</sup>	Com base em 2 DP abaixo da média dos jovens adultos (n= 200)	(Chien et al., 2008)
		<b>IMM calculado a partir da massa muscular absoluta (MM absoluta /altura<sup>2</sup>)</b>		
		Homem: Sarcopenia Grave $\leq 8,50 \text{ Kg/ m}^2$ Sarcopenia moderada 8,51- 10,75 Kg/ m <sup>2</sup> Músculo normal $\geq 10,76 \text{ Kg/m}^2$ Mulher: Sarcopenia Grave $\leq 5,75 \text{ Kg/ m}^2$ Sarcopenia moderada 5,76- 6,75	Com base na análise estatística dos dados do NHANES III	(Ian Janssen, Baumgartner, et al., 2004)

		Kg/ m Músculo normal $\geq 6,76 \text{ Kg/m}^2$		
<b>Força muscular</b>	<b>Força de preensão da mão</b>			
		Homem < 30 Kg Mulher < 20 Kg	Com base na análise estatística de um grupo (n=1030)	(Lauretani et al., 2003)
		Homem: IMC $\leq 24 \rightarrow \leq 29 \text{ Kg}$ IMC 24,1 - 26 $\rightarrow \leq 30 \text{ Kg}$ IMC 26,1 - 28 $\rightarrow \leq 30 \text{ Kg}$ IMC > 28 $\rightarrow \leq 32 \text{ Kg}$ Mulher: IMC $\leq 23 \rightarrow \leq 17 \text{ Kg}$ IMC 23,1 - 26 $\rightarrow \leq 17,3 \text{ Kg}$ IMC 26,1 - 29 $\rightarrow \leq 18 \text{ Kg}$ IMC > 29 $\rightarrow \leq 21 \text{ Kg}$	Com base nos quartis de um grupo de estudo (n = 5317)	(Fried et al., 2001)
<b>Desempenho físico</b>	<b>SPPB</b>			
		SPPB $\leq 8$  SPPB 0-6 mau desempenho SPPB 7-9 desempenho Intermédio SPPB 10-12 bom desempenho	Dados provenientes do estudos epidemiológicos do idoso (EPESE) (n= 6534)	(Guralnik et al., 2000)
	<b>Velocidade da marcha (vm)</b>			
		<u>Percurso de 6 metros</u> Velocidade < 1 m/s	Com base na análise estatística dos dados do Health ABC	(Cesari et al., 2009)
		<u>Percurso com 15 pés (4,572 m)</u> Homem: Altura $\leq 173 \rightarrow \geq 7 \text{ s}$ (vm < 0,65m/s) Altura > 173 $\rightarrow \geq 6 \text{ s}$ (vm < 0,76m/s) Mulher: Altura $\leq 159 \rightarrow \geq 7 \text{ s}$ (vm < 0,65m/s) Altura > 159 $\rightarrow \geq 6 \text{ s}$ (vm < 0,76m/s)	Com base nos quartis de um estudo de grupo (n= 5317)	(Fried et al., 2001)
		Percurso com 4 m Velocidade 0,8 m/s	Com base na análise estatística de um estudo de grupo (n=1030)	(Lauretani et al., 2003)

**Tabela 9:** Diagnóstico de sarcopenia. Variáveis mensuráveis e pontos de corte. Segundo Cruz-Jentoft et al (2010)

O baixo nível plasmático de selênio foi também relacionado com a diminuição da força muscular (Lauretani et al., 2007). Doentes com níveis séricos baixos de 25-hidroxivitamina D estão associados a menor massa e força muscular (Visser, Deeg, & Lips, 2003). Outros potenciais biomarcadores sugeridos por alguns autores são: creatinina urinária (Proctor, O'Brien, Atkinson, & Nair, 1999); dihidroepiandrosterona (Valenti et al., 2004) e a testosterona (J E Morley et al., 2001); a "Insulin like growth factor"; os produtos de degradação oxidativa; lipoproteínas de baixa densidade oxidadas (Cesari et al., 2005); antioxidantes como os carotenoides e alfa tocoferol (Semba et al., 2003).

Como já foi referido, os principais intervenientes moleculares na patogénese da sarcopenia são os reguladores negativos do crescimento muscular: o TGF $\beta$ , miostatina, activinas (A e B) e GDF-15. Como reguladores positivos temos as BMP, BDNF, irisina, e FST (Kalinkovich & Livshits, 2015). Dois fatores adicionais como: a disfunção da Junção Neuro muscular (JNM), acompanhada por uma produção aumentada do CAF; e a insuficiência contrátil associada com a expressão elevada de sTnT, parecem contribuir para o agravamento da sarcopenia. Todos eles são promissores biomarcadores.

## **5.9. Tratamento**

A sarcopenia é uma complexa condição multifatorial que deve ser tratada com uma abordagem multimodal. Nenhum agente farmacológico se mostrou até hoje ser mais eficaz que a associação de exercício com uma dieta adequada. Esta é habitualmente a estratégia chave para o seu tratamento (John E. Morley et al., 2010). Nos últimos anos têm surgido estudos que mostram algum interesse em substâncias como a testosterona e os modeladores seletivos dos receptores androgénicos.

### **5.9.1. Exercício**

A força e a função muscular pode ser melhorada através de um treino de resistência ou aeróbico. O Treino de Resistência Progressiva (TRP) é a forma de

exercício mais estudada neste contexto e deve por isso ser considerado como forma de intervenção primária na sarcopenia. Consiste num conjunto de exercícios em que os músculos são exercitados de forma a contrariar um aumento progressivo de uma força externa. São realizados com uma frequência de pelo menos 2-3 vezes por semana, durante 8-12 semanas. A duração da sessão e o número de exercícios efetuados aumenta progressivamente com o tempo e com as capacidades e evolução individual. Yarasheski et al. demonstraram que a realização de TRP durante um período de 3 meses é capaz de aumentar a massa muscular total em 1kg na mulher e 2,2 Kg no homem com idade  $\geq 76$  anos (Yarasheski et al., 1999). Foi ainda demonstrado em outro estudo que o TRP não só aumentava a massa muscular, mas também a força e até a velocidade da marcha em doentes com idade  $\geq 90$  anos (Fiatarone et al., 1990). Uma revisão da Cochrane de 2009 com inclusão de 121 ensaios clínicos, concluiu que TRP aumenta a força muscular, assim como uma melhoria da função traduzida pelo aumento velocidade da marcha e do teste “Timed get-up-and-go” (C.-J. Liu & Latham, 2009). Até ao momento nenhuma outra ação se mostrou mais eficaz do que o exercício, contudo a sua associação com outras terapias poderá ter uma maior eficácia do que os exercícios isoladamente. Apesar da evidência da sua eficácia o TRP continua a ter dificuldades na sua implementação mais generalizada. Isso deve-se em grande parte à dificuldade que existe em aceder a este programa de treino. Na realidade são necessários terapeutas treinados e algum material específico que não está disponível na grande maioria dos centros. Por outro lado, o próprio idoso mostra pouca motivação para entrar num programa exigente como TRP.

### **5.9.2. Nutrição**

Existe uma quantidade razoável de literatura apelando à suplementação nutricional, incluindo antioxidantes, aminoácidos específicos, combinações de aminoácidos, compostos como a creatinina e ácidos gordos com o objetivo de melhorar a estrutura muscular. Contudo, não existe suficiente evidência que permita efetuar recomendações sobre este assunto. De entre todos os agentes

dietéticos sugeridos (Calvani et al., 2009) os suplementos de proteínas e a vitamina D parecem ser os mais promissores.

A suplementação da dieta com calorias adicionais através de concentrados proteicos ou aminoácidos de cadeia ramificada como a leucina parecem ter efeitos positivos na síntese proteica da fibra muscular do adulto jovem. Este aparente efeito benéfico não tem tradução num aumento de performance física ou no aumento da massa muscular no idoso.

Cerca de 40% dos idosos não ingerem a quantidade de proteínas recomendada na dieta diária (0,8gr/Kg/dia). Alguns autores propõem uma ingestão proteica de pelo menos 1,5 gr/Kg/dia e esta deve representar 15 a 20% da ingestão calórica diária em doentes com sarcopenia (John E. Morley et al., 2010). Continua a existir alguma controvérsia relacionada com a utilidade do uso de cálcio e vitamina D, isto apesar da evidência prática da associação entre níveis baixos de Vitamina D e performance física débil. Uma meta-análise de 2009 revela uma redução de 19% do risco de queda em idosos que fazem uma suplementação diária de 700 U.I. de vitamina D (H A Bischoff-Ferrari et al., 2009). A “Society for Sarcopenia, Cachexia, and Wasting Diseases” recomenda que se realize nos doentes sarcopénicos o doseamento serológico da 25(OH)Vit.D e se esta se encontrar baixa se efetue a sua prescrição terapêutica (John E. Morley et al., 2010).

### **5.9.3. Androgénios/“Selective Androgen Receptor Modulator” (SARM)**

O envelhecimento é acompanhado de uma redução dos níveis de testosterona. Na realidade cerca de 20% dos homens saudáveis com 60 anos têm níveis de testosterona que revelam hipogonadismo. Esse valor atinge os 50% nos homens com mais de 80 anos (J E Morley et al., 1997). Embora se tenha demonstrado que a administração de testosterona em homens idosos com hipogonadismo provoque um aumento do peso, aumento da massa muscular e redução da massa gorda, os estudos referentes ao tratamento com testosterona em populações saudáveis não são consensuais. Num ensaio duplamente cego, randomizado e com controlo através de placebo em homens saudáveis, com idade entre os 60 e



80 anos foi avaliada a eficácia da prescrição oral de 80mg de testosterona duas vezes por dia (Emmelot-Vonk et al., 2008). Este ensaio mostrou ocorrer um aumento da massa muscular, mas sem aumento da força muscular ou desempenho físico. Num outro estudo, os autores demonstraram a eficácia da testosterona transdérmica no aumento da função da extensão do joelho e na melhoria da performance física (Srinivas-Shankar et al., 2010). Apesar do seu potencial interesse, a sua utilização pode condicionar efeitos indesejáveis. Em 2010 um ensaio clínico com a utilização de testosterona foi parado devido ao elevado número de complicações cardiovasculares (Basaria et al., 2010). Por estes motivos as orientações clínicas relativas à utilização de testosterona no idoso e em particular no doente com comorbilidades, referem a necessidade de uma avaliação prévia da relação risco/benefício (Seftel, Kathrins, & Niederberger, 2015).

Os SARM são agentes com um efeito androgénico benéfico sobre alguns tecidos como o músculo e osso, mas sem efeito indesejável sobre outros órgãos, como a próstata e a pele (Bhasin & Jasuja, 2009). A sua utilização evita assim os efeitos indesejáveis associados aos androgénios, tais como a androgenização e o aumento do volume da próstata. Ainda que promissores, não se conhece o verdadeiro papel destes agentes no tratamento das desordens musculares associadas ao envelhecimento. Mais estudos são necessários para esse esclarecimento. Não estão ainda disponíveis na prática clínica.

#### **5.9.4. Hormona do Crescimento (HC)/"insulin-like growth factor-1" (IGF-1)**

A hormona do crescimento tem uma potente ação sobre o crescimento e diferenciação muscular. A maior parte da sua ação é efetuada através da IGF1 (Velloso, 2008). A administração de HC no idoso saudável provoca um aumento da massa muscular, mas sem provocar grandes mudanças no desempenho físico. Está associada a um aumento dos efeitos secundários como edema, retenção de líquidos, artralguas e aumento da resistência à insulina (Giannoulis, Martin, Nair, Umpleby, & Sonksen, 2012).

A Grelina, também conhecida por hormona da fome ou leuomorelina é produzida principalmente ao nível das células especializadas das glândulas oxínticas do estômago em resposta à sua distensão (Sakata & Sakai, 2010). Este neuropéptido tem uma ação a nível do sistema nervoso central no controlo do apetite e tem também ação sobre a libertação de hormona de crescimento. A secreção da hormona do crescimento é controlada pelo libertador da hormona de crescimento e pela somatostatina. Foi descoberta uma terceira via de controlo envolvendo os secretagogos da hormona de crescimento. A Grelina é um ligante endógeno do receptor dos secretagogos da hormona de crescimento (SHC), por isso capaz de induzir a libertação da hormona de crescimento (Lengyel & De Sá, 2008). Foram realizados ensaios clínicos com a Grelina (Nass et al., 2008) e com os SHC (H. K. White et al., 2009). Os resultados são animadores pois em todos ocorreu um aumento da massa muscular. Contudo, são necessários mais estudos para compreender o papel destas substâncias no tratamento da debilidade muscular.

#### **5.9.5. Inibidores ECA**

Várias linhas de investigação epidemiológica relacionam o sistema renina-angiotensina-aldosterona ao sistema músculoesquelético. Alguns estudos demonstraram que indivíduos com genótipo II para a Enzima de Conversão da Angiotensina (ECA) possuem maior resistência e maior capacidade de treino muscular (H. Montgomery et al., 1999). Em estudos epidemiológicos para a hipertensão foi verificado que doentes hipertensos a fazer terapêutica com inibidores da ECA tinham maior massa muscular (Di Bari et al., 2004) e menor declínio da velocidade da marcha do que os que estavam a efetuar outros anti-hipertensores (Graziano Onder, Penninx, Balkrishnan, et al., 2002). No entanto a verdadeira utilidade dos inibidores ECA enquanto terapêutica na sarcopenia permanece controverso. Sumukadas et al. verificaram que os inibidores ECA não aumentavam o efeito benéfico do exercício em doentes sarcopénicos (Sumukadas et al., 2014).

### **5.9.6. Outros agentes**

Existe ainda uma grande variedade de outras substâncias potencialmente interessantes para o tratamento da sarcopenia, mas a grande maioria encontra-se ainda em ensaios de fase I e II.

Os antagonistas do recetor 4 da melanocortina (MC4R) têm sido apontados como benéficos na atenuação das alterações da composição corporal associada à caquexia (Kung, Springer, Doehner, Anker, & von Haehling, 2010). A estimulação deste receptor com presença predominante no cérebro provoca anorexia, perda de peso e aumento da atividade metabólica.

Embora controversos, os estrogénios e a tibolona (estrogénio sintético com atividade estrogénica, progestagénica e androgénica) parecem ter um efeito positivo ao nível do tecido muscular esquelético das mulheres menopáusicas (G Onder, Della Vedova, & Landi, 2009).

A Leptina é uma adipocina que regula negativamente a saciedade e o volume do tecido adiposo (Sahu, 2004). Tem sido implicada na regulação de vários processos fisiológicos, incluindo a síntese de proteínas do tecido muscular esquelético (Ceddia, William, & Curi, 2001). Alguns autores apontam-lhe um papel promissor na prevenção da perda da massa muscular no doente acamado e na atrofia de desuso (Guerra et al., 2014).

A miostatina responsável pela inibição do crescimento muscular é um alvo promissor para a terapêutica da sarcopenia e outras doenças musculares. Diferentes abordagens para inibir a miostatina estão em desenvolvimento (Tsuchida, 2008). Hormonas como a follistatina (Gilson et al., 2009), proteínas de ligação à miostatina, drogas como a tricostatina A ou anticorpos anti-miostatina antagonizam a miostatina e são potenciais armas terapêuticas nos doentes com sarcopenia (Kung et al., 2010; Minetti et al., 2006; Nakatani et al., 2008; Ohsawa et al., 2006; Solomon & Bouloux, 2006).

### **5.10. Conclusões**

Torna-se evidente que na ausência de uma definição consensual e de critérios clínicos bem definidos para o diagnóstico de sarcopenia, surgem grandes

dificuldades aos clínicos na identificação dos doentes e aos investigadores por tornar quase impossível a comparação de resultados. Isto condiciona o desenvolvimento de estratégias terapêuticas e o desenvolvimento de potenciais fármacos.

Trata-se de uma condição clínica complexa como resultado da sua etiologia multifatorial, com implicações graves na saúde global do doente. É por isso um fator de risco para a morbilidade e mortalidade dos doentes idosos atingidos. A identificação destes doentes é de importância extrema. Em especial na avaliação de doentes com patologias como por exemplo com fraturas da extremidade proximal do fémur cuja recuperação funcional depende em grande parte da sua condição muscular.

A ausência de biomarcadores específicos intensifica a dificuldade de consenso, não só no diagnóstico mas também na possibilidade de avaliar ações terapêuticas.

Existe a necessidade de mais informação sobre os potenciais fármacos, pelo que é indispensável a realização de mais ensaios clínicos que forneçam evidência sobre o assunto.

Embora na ausência de consenso seja difícil calcular a prevalência da sarcopenia, é no entanto, indiscutível que por mais otimistas que sejam as previsões, os valores serão sempre elevados o que a torna um verdadeiro problema de saúde pública. Este só terá tendência a se agravar, dadas as previsões de envelhecimento da população mundial.

## **6. Interação músculo osso**

O osso e o tecido muscular possuem relações próximas e o processo de envelhecimento está relacionado com a perda funcional dos dois tecidos. Por este motivo a sarcopenia e a osteoporose estão frequentemente associadas no idoso.

A ação combinada da sarcopenia e osteoporose tem sido descrita como a dupla perigosa (Crepaldi & Maggi, 2005), por representarem um grave problema para o idoso devido à propensão para as quedas e consequentes fraturas de fragilidade (J A Kanis et al., 2001). Para confirmar esta teoria, o paradigma de Utah pode ser uma ferramenta importante para compreender como o músculo pode regular o processo de modelação e remodelação óssea (H. M. Frost, 2000, 2001). As células ósseas efetoras, incluindo osteoblastos, osteoclastos e osteócitos, mas também os condroblastos e os condrócitos atuam sob controle muscular, o que indica que a força motriz para a qualidade óssea é a força muscular.

A remodelação óssea é um processo de renovação celular, em que os osteoblastos e os osteoclastos trabalham ao mesmo tempo, mas de forma contrária em resposta a um estímulo comum. Em conjunto, estas células formam a designada unidade multicelular básica. Estas unidades ativam a sequência de reabsorção-formação que renova o tecido ósseo em aproximadamente três meses (H. M. Frost, 1999). Quando a massa muscular é normotrófica o estímulo mecânico aplicado ao osso estimula a unidade multicelular básica. Durante esta remodelação fisiológica, as forças musculares excedem o limite de tensão mínima eficaz para a remodelação, mantendo o processo num modo conservador, em que a reabsorção e a formação óssea se encontram em equilíbrio (H. M. Frost, 1997). Quando a tensão muscular desce abaixo desse limite, tal como sucede nos idosos sarcopénicos, a remodelação óssea ativa o designado modo de desuso, no qual a formação óssea é menor que a reabsorção (H. M. Frost, 2000, 2001). A diminuição dos estímulos mecânicos é acompanhada por uma desregulação de sinais não mecânicos sistémicos específicos e pela modulação da expressão dos fatores locais. Os fatores sistémicos incluem as hormonas sexuais (estrogénio e testosterona) e as hormonas que regulam o

metabolismo como a paratormona, calcitonina, tiroxina, hormona de crescimento e insulina (Chow, Fox, Jagger, & Chambers, 1998; Forwood, Li, Kelly, & Bennett, 2001; Gasser, 1998; Gorka, Taylor-Gjevre, & Arnason, 2013; Halloran et al., 1995; Martin, 2011; Orwoll & Nelson, 1999). Os fatores locais incluem as citocinas pró-inflamatórias como a interleucina (IL-1, IL-6) e “tumor necrosis factor  $\alpha$ ” (TNF- $\alpha$ ) (McLean, 2009).

Os osteoblastos e as fibras musculares são positivamente afetados pelas hormonas sexuais, IGF-1 e hormona do crescimento. A diminuição da produção destas hormonas provoca um aumento da síntese da IL-1, IL-6 e TNF- $\alpha$  o que provoca um aumento da atividade dos osteoclastos, da remodelação óssea e da degradação das proteínas musculares no idoso (Cederholm, Cruz-Jentoft, & Maggi, 2013; Giganti et al., 2002). O desequilíbrio entre a atividade osteoclástica e osteoblástica afeta o processo da remodelação óssea com o aparecimento de osteoporose (Lemaire, Tobin, Greller, Cho, & Suva, 2004).

Nos indivíduos osteoporóticos a desorganização estrutural do osso é acompanhada pela redução do módulo de elasticidade, resistência e dureza do osso cortical e esponjoso, o qual está associado a um aumento do risco de fratura com um traumatismo de baixa energia (Bouxsein, 2003). A diminuição da DMO e da integridade funcional do tecido esquelético representam as principais características da osteoporose e são a causa do aumento do risco de fratura em mulheres em idade pós-menopausa (Steven R Cummings & Melton, 2002).

Ao longo de décadas que vários estudos têm revelado a existência de uma estreita relação entre a massa muscular e a massa óssea. De acordo com o conceito da unidade músculo-osso existe uma forte relação entre a força muscular e a massa óssea/geometria e ambos os tecidos cumprem uma função comum, a locomoção.

O componente essencial do sistema musculoesquelético é a ancoragem dos músculos geradores de força ao suporte sólido do organismo: o esqueleto. A função mecânica primária dos ossos é fornecer alavancas rígidas onde os músculos exercem a sua função, mantendo o peso ósseo o mais leve possível para permitir a locomoção eficiente (C. H. Turner, 1998). Nos últimos anos, um grande número de artigos científicos consideram o osso como alvo preferencial da atividade secretora do tecido muscular esquelético, mas surpreendentemente,

apenas alguns mencionam os potenciais efeitos do osso no metabolismo muscular. Os mecanismos subjacentes a essa relação ainda são mal compreendidos e a maior parte das interações bioquímicas entre os tecidos e as células permanecem praticamente desconhecidas (Abreu, Stern, & Brotto, 2012). A maioria dos dados disponíveis fornece evidência de que o músculo e osso têm uma interação muito próxima. Estas observações levaram ao conceito da "unidade de osso-músculo". Este conceito foi evidenciado fenotipicamente pela associação linear ao longo da vida entre o conteúdo mineral ósseo total do corpo e massa corporal magra. Foi este o caso do estudo realizado em 1450 pessoas entre os 2 e os 87 anos (Ferretti, Capozza, & Cointry, 1998). Da mesma forma, no "Finnish Twin Cohort Study" a massa magra foi melhor preditor da DMO total do que a massa gorda (Bogl, Latvala, & Kaprio, 2011). Além disso, o estudo realizado em rapazes e raparigas durante a puberdade, mostrou que o aumento da massa óssea foi precedido do aumento da massa muscular (Rauch, Bailey, & Baxter-Jones, 2004). Outros estudos (Jackowski & Lanovaz, 2014) demonstraram que a massa magra tem um grande impacto sobre a massa óssea.

A interligação osso-músculo nos mamíferos, parece manifestar-se mesmo antes do nascimento. A forma dos ossos longos e das articulações é dependente da contração muscular. Na ausência de ação mecânica o contorno circunferencial habitual dos ossos é perdido, com o consequente desenvolvimento de ossos mecanicamente inferiores (Brent, Braun, & Tabin, 2005; Sharir, Stern, Rot, Shahr, & Zelzer, 2011). Na realidade os ratos MyoD - / - / Myf5 - / - (dd / ff), não possuem tecido muscular esquelético e o seu desenvolvimento intrauterino ocorre na ausência de qualquer movimento. Morrem logo após o nascimento e os ossos longos são menos mineralizados e têm alterações morfológicas. Estes também possuem mais osteoclastos (Gomez, David, & Peet, 2007). Num estudo realizado em ratos, aos quais os músculos dos membros foram retirados e substituídos por implantes de músculo estriado esquelético, músculo não esquelético, músculo cardíaco, fígado ou nada, a formação de cartilagem e ossos só ocorreu nos primeiros (Zacks & Sheff, 1982). Também a cicatrização das fraturas ósseas fica alterada através da excisão de um largo segmento muscular. A difusão de moléculas de elevado peso molecular por parte do músculo parece aumentar a síntese óssea (Kaufman, Reznick, Stein, Barak, & Maor, 2008; Utvåg &

Grundnes, 2003). Outros autores (R. Liu, Schindeler, & Little, 2010) avaliaram o potencial papel do músculo na cicatrização óssea e sugeriram que as populações celulares osteo-indutíveis do músculo podem estar diretamente implicadas na formação e cicatrização óssea.

Em resumo, várias situações, tais como o envelhecimento, estados patológicos, bem como fatores ambientais (nutrição, atividade física/stress mecânico) podem influenciar o músculo e o osso simultaneamente. Estas observações conduzem ao conceito de possíveis interações entre músculo e osso, o que pode ser muito importante para a compreensão da fisiologia e fisiopatologia da sarcopenia e osteoporose. As relações músculo/osso incluem diferentes níveis de comunicação. Ela pode ser realizada através de vias humorais sistêmicas, mas também a nível celular e molecular. Pode ser bidirecional, isto é, do músculo para o osso e do osso para o músculo. Este esquema de controlo torna-se ainda mais complexo pela intervenção de outros tecidos envolvidos neste sistema de regulação como é o caso do tecido adiposo e dos tendões.

## **6.1. Relações entre músculo e osso**

### **6.1.1. Observações fisiológicas**

A ação do músculo na resposta adaptativa do osso é bem conhecida e foi modelada na lei de Wolff e mecanostática de Frost (H. Frost & Schönauf, 2000; H. Frost, 1987, 2003; Li, Ma, Shen, & Han, 2012; Woo, Kuei, Amiel, & Gomez, 1981). De acordo com estas teorias a carga mecânica é o maior determinante da resistência óssea. Há evidência clínica que os sinais mecânicos de baixa intensidade têm um efeito anabólico para o osso e músculo (Chan, Adler, Green, & Rubin, 2012; Muir, Judex, Qin, & Rubin, 2011) e é por isso que a atividade física tem um efeito positivo sobre o metabolismo de ambos os tecidos. A avaliação do impacto dos diferentes desportos sobre a DMO foi realizado num estudo (Egan, Reilly, Giacomoni, Redmond, & Turner, 2006), o qual revelou que os indivíduos sedentários utilizados como controlo tinham menores valores de DMO.

Os exercícios de carga parecem ser os mais importantes e conseguem modular o sistema locomotor. O osso é, não só submetido às forças de contração muscular,



mas também das forças de gravidade (Judex & Carlson, 2009). De acordo com Robling, as contrações musculares têm um importante papel na maioria das respostas adaptativas (Robling, 2009). À força da gravidade é atribuído um papel preponderante na determinação da massa e da morfologia óssea (Judex & Carlson, 2009). Na realidade, a remodelação óssea parece ser influenciada quer pelas forças externas resultantes da gravidade, quer pelas forças internas resultantes da ação da contração dos músculos. Vibrações de baixa amplitude podem ser detetadas diretamente pela transmissão do sinal através do esqueleto na ausência de atividade muscular. (Judex & Rubin, 2010). É por isso que muitos estudos sobre o impacto que os voos espaciais e o repouso no leito têm no músculo e osso, salientam o papel central da gravidade e por conseguinte da carga mecânica. O impacto do exercício sobre a resistência do músculo e do osso foi avaliado num estudo em que o repouso prolongado no leito foi avaliado. Em resumo, a carga mecânica resultante da atividade física e ou da força de gravidade tem um papel primordial na unidade osso-músculo, e especificamente na determinação da massa e estrutura do osso e músculo. Mecanismos celulares e moleculares estão na base destas adaptações, os quais são abordados nos parágrafos seguintes.

### **6.1.2. Mecanismos celulares**

Quer no osso quer no músculo, os estímulos mecânicos são convertidos em sinais bioquímicos que induzem a síntese ou catabolismo.

A receção do sinal mecânico é seguida por uma transdução e transmissão. A complexa rede interconectada de osteócitos é considerada o local onde ocorre a transdução do sinal mecânico (Klein-Nulend et al., 1995). A transmissão é efetuada para os osteoblastos e para os osteoclastos através da libertação de moléculas (Klein-Nulend, Bacabac, & Bakker, 2012; Klein-Nulend, Bacabac, Bakker, Vatsa, & Weinbaum, 2013). O osteócito pode não ser a única célula responsável pela sensibilidade mecânica. Os ratinhos transgénicos que carecem de 70-80% dos osteócitos, quando submetidos a descarga mostraram ser mais resistentes à perda óssea. No entanto, após 14 dias de carga a taxa de formação óssea corrigida para a superfície óssea aumentou, tal como nos ratinhos controlo

(Tatsumi et al., 2007). Além disso a carga mecânica mostrou induzir a expressão de marcadores do fenótipo osteoblástico nas células MC3T3-E1 (H. Lu, Mai, Xu, Wang, & Ai, 2012).

### **6.1.3. Mecanismos moleculares**

Para tentar compreender o mecanismo de mecanossensibilidade, Li et al. avaliaram o impacto da tensão de cisalhamento de fluido sobre as células pré osteoblásticas MC3T3-E1 (Li et al., 2012). O “Extracellular-signal-regulated-kinase 5 (ERK5) uma “mitogen-activated protein kinase (MAPK) foi rapidamente fosforilado e o citosqueleto é submetido a uma reorganização. Adicionalmente a via de sinalização Wnt/ $\beta$ -catenina parece ser a via mais importante, com a sua ativação pela carga mecânica nos osteócitos (Armstrong, Muzylak, & Sunters, 2007; Dallas, Prideaux, & Bonewald, 2013). Esta via parece ser para a viabilidade e função das células ósseas e integridade do esqueleto. Nos ratos catenina haplo-insuficientes a exclusão de uma cópia única de catenina anula a resposta anabólica do osteócito à carga (Javaheri et al., 2014) e o osso trabecular nas fêmeas é mais afetado. A resposta adaptativa dos ossos à carga está prejudicada na ausência da isoforma  $\alpha$  ER. Além disso, os ratos que perdem a “low density lipoprotein receptor-related protein 5” (LRP5) têm uma resposta deficiente à carga mecânica (Sawakami et al., 2006). No entanto, em osteoblastos primários de ratinho e nas células “UMR-106 osteoblast like” têm uma cascata que atua de forma independente da Wnt/Lrp5, envolvendo a insulin-like growth factor 1 (IGF-1) receptor (IGF-1R), ER- $\alpha$  e a fosfatidilinositol 3 quinase. É conhecido que a IGF-1 está aumentada em resposta à carga (Sunters, Armstrong, & Zaman, 2010).

## **6.2. Comunicação entre músculo com osso e entre estes com os outros tecidos**

### **6.2.1. Músculo para o osso**

Foi proposto que o músculo era responsável pela secreção local de fatores de crescimento que estimulavam a formação de osso de forma independente em

relação à carga mecânica e que ambos atuavam sinergicamente (M W Hamrick, McNeil, & Patterson, 2010). Na realidade o fluxo sanguíneo para o membro é proporcional à massa muscular e a isquemia provoca atraso de consolidação em ratinhos (Kaji, 2013; C. Lu, Miclau, Hu, & Marcucio, 2007). Contudo, o músculo não funciona só como aporte vascular para o osso, de facto o secretoma muscular consiste em várias centenas de péptidos secretados e que são responsáveis pela comunicação entre o músculo e os outros órgãos incluindo o osso. Investigação sobre o secretoma das células C2C12 durante a diferenciação muscular, permitiu identificar mais de 600 proteínas, incluindo fatores de crescimento, citocinas e metalopeptidases (Henningesen, Rigbolt, Blagoev, Pedersen, & Kratchmarova, 2010). Algumas delas envolvidas na remodelação da matriz extracelular, proliferação, sinalização e migração celular. Uma provável rede de conexão proteica envolvendo a matriz metaloproteinase 2 (MMP-2), a osteonectina e a cistatina C, em que todas elas interagem com o transforming growth factor  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), que conforme tem sido postulado têm um papel funcional na diferenciação muscular. Estas miocinas são citocinas ou outros péptidos que são produzidos, expressos e libertados pelas fibras musculares (B. K. Pedersen & Febbraio, 2012), mesmo que eles não sejam específicos do músculo (Mark W Hamrick, 2012). Muitas dessas proteínas produzidas pelo músculo são dependentes de contração. A inatividade física, condiciona a uma resposta alterada das miocinas, o que poderá fornecer um potencial mecanismo para a associação entre comportamento sedentário e muitas doenças crónicas.

#### **6.2.1.1. Fatores de crescimento**

A IGF-1 que regula positivamente a atividade do osteoblasto é predominantemente produzida pelo fígado, mas expressa em vários tecidos extra hepáticos, incluindo o osso e o músculo estriado esquelético (Huang, Yang, Shao, & Li, 2007; Ohlsson et al., 2009; Schiaffino & Mammucari, 2011). IGF-1 ativa IGF-1R, o qual atua através das vias PI3K/Akt e o MAPK/ERK. Foi demonstrado que o IGF-1 está localizado na interface músculo-osso do membro anterior do rato. Apesar de os osteócitos apresentarem uma expressão local, algumas investigações fornecem provas que a IGF-1 muscular pode modular o

metabolismo ósseo (Lean, Mackay, Chow, & Chambers, 1996; Sheng, Zhou, Bonewald, Baylink, & Lau, 2013). Durante a atrofia muscular de desuso a expressão ectópica de IGF-1 e ou do sonic hedgehog (Shh) dentro do músculo gastrocnêmio/solhar, não só atenuou a diminuição da área das fibras musculares, da massa muscular e da densidade da massa muscular que normalmente ocorre, mas também impediu o estabelecimento de osteopenia da tíbia e perônio associados à descarga (Alzghoul, Gerrard, Watkins, & Hannon, 2004). Além disso, a sobre-expressão de IGF-1 humana em ratos provoca um aumento da massa muscular e dos parâmetros ósseos corticais (Banu, Wang, & Kalu, 2003). Em ratos transgênicos com expressão de IGF-1 exclusivamente no fígado, têm menor volume ósseo trabecular e menor número de trabéculas que os ratos controle (Elis et al., 2011). Além disso o fator de crescimento fibroblástico básico (bFGF ou FGF2) e o seu recetor foram localizados na interface osso-músculo e no periósteo respetivamente (M W Hamrick, McNeil, & Patterson, 2010). Foi demonstrado que a libertação de FGF-2 induzida pela carga mecânica, é um importante mecanismo de transdução do estímulo na consequente resposta de crescimento do músculo (Abraham et al., 1986; Clarke & Feedback, 1996; Clarke, Khakee, & McNeil, 1993). Apesar de haver necessidade de confirmação com novos estudos, o FGF-2 pode ser um fator osteoindutor libertado pelo músculo. A injeção intraóssea e endovenosa de FGF-2 estimula a formação de osso em ratos oforectomizados (Liang, Pun, & Wronski, 1999; Nakamura et al., 1998). BMP-2 combinada com FGF-2 em baixas doses aumenta a atividade osteoindutiva enquanto altas doses de FGF-2 provocam inibição (Fujimura et al., 2002).

#### **6.2.1.2. Miocinas**

É hoje reconhecido que o músculo tem uma ação endócrina, modelando a atividade de órgãos alvo, incluindo o osso, mas também o fígado, pâncreas e tecido adiposo. Os produtos secretados são designados de miocinas e estão envolvidas na comunicação músculo-osso e podem ainda ter um efeito indireto sobre o osso através da ação sobre outros tecidos (B. K. Pedersen & Febbraio, 2012). Fazem parte destas moléculas as interleucinas (IL-6, IL-7, IL-8, IL-15)

“leukemia inhibitory factor” (LIF), “brain-derived neurotrophic factor” (BDNF), irisina, “follistatin-like protein 1” (FSTL-1), musculina e miostatina (DiGirolamo, Kiel, & Esser, 2013).

De entre as interleucinas, a IL-6 é considerada como a miocina envolvida na comunicação músculo-osso. Num estudo realizado em 38 mulheres pós-menopausa os níveis de IL-6 estavam negativamente relacionados com a força de preensão da mão e a DMO lombar (Park et al., 2013). A IL-8 é produzida principalmente pelos macrófagos e células endoteliais, tem um marcado efeito quimiotático sobre os leucócitos e é adicionalmente um fator angiogénico. Os níveis IL-8 RNAm são estimulados pelo exercício e a sua produção é induzida pela IL-6 (B. K. Pedersen & Febbraio, 2012).

A isoforma da IL-15 com 48 aminoácidos é expressa principalmente pelo tecido muscular esquelético e funciona como um péptido de sinalização. A isoforma mais curta com 21 aminoácidos é expressa principalmente em tecidos como testis e timo. (Grabstein et al., 1994; Tagaya et al., 1997). O rato transgénico com níveis mais elevados de IL-15 tem um conteúdo mineral ósseo mais elevado (Quinn, Anderson, Strait-Bodey, Stroud, & Argilés, 2009).

O LIF também poderá ser uma miocina. É expressa pelos mioblastos e osteoblastos (Malaval & Aubin, 2001) e a sua secreção pelos mioblastos aumenta com o exercício, o que poderá ter uma ação sobre os osteoblastos do periósteo (Broholm et al., 2008; Sims & Johnson, 2012).

O BDNF, que tem um papel chave na manutenção da população das células progenitoras do músculo na idade adulta, tem recetores nos osteoblastos e nos condrócitos (Griesbeck, Parsadanian, Sendtner, & Thoenen, 1995; Mousavi & Jasmin, 2006). Apresenta um efeito biológico complexo no esqueleto. Nas células ósseas “in vitro” tem uma ação positiva, enquanto a ausência da sua expressão no rato provoca um aumento da massa óssea e do tecido adiposo branco (Camerino et al., 2012).

A irisina é uma miocina recentemente descoberta, mediada pelo exercício e que regula o metabolismo energético (Boström et al., 2012). É uma proteína transmembranar localizada na célula muscular, induzida pelo exercício. A irisina promove a diferenciação osteoblástica através da via Wnt- $\beta$ catenina e inibe a diferenciação osteoclástica através da supressão da via do “receptor activator of

nuclear factor-kappaB ligand" (RANKL)/ "nuclear factor of activated T cells" (NFAT) (Zhang et al., 2013). Os níveis serológicos de irisina em mulheres pós-menopausa estão associados com fraturas osteoporóticas prévias (Anastasilakis et al., 2014).

A musculina é um factor de secreção do tecido muscular esquelético recentemente descoberto. A sequência proteica é idêntica à da osteocrina que é expressa pelos osteoblastos e que desaparece após o nascimento (Moffatt & Thomas, 2009; Nishizawa et al., 2004). A expressão da musculina é regulada pelas alterações nutricionais e o seu papel fisiológico pode estar ligado ao metabolismo da glicose. Tem um controle negativo pelo Foxo 1 (Yasui et al., 2007), modulador chave do funcionamento do osso como um órgão endócrino (regulação do metabolismo da glicose) (Rached et al., 2010) e para inibir a osteoclastogénese (Bartell et al., 2014).

O "growth differentiation factor-8" (GDF-8) ou miostatina, membro da superfamília TGF- $\beta$ , tem sido identificado no músculo adulto e em desenvolvimento (McPherron, Lawler, & Lee, 1997). Tem um controle negativo sobre o crescimento. No rato GDF-8 "null" a sua ausência provoca um aumento do volume muscular. Pelo contrário a "overexpression" da miostatina é responsável pela perda muscular (Giannesini, Vilmen, Amthor, Bernard, & Bendahan, 2013; Zimmers et al., 2002). A miostatina tem impacto na massa muscular, mas também na performance muscular. Quanto à sua ação sobre o osso, sabe-se que nos ratos "knocking out" para a miostatina a DMO a nível lombar e coluna aumenta de forma significativa (Mark W Hamrick, 2003; E. Montgomery, Pennington, Isales, & Hamrick, 2005). Assim, a miostatina poderá fazer parte do processo de inter-regulação do osso pelo músculo. Contudo, alguns autores consideram que o papel da miostatina no osso maduro intacto pode ser limitado (Arounleut et al., 2013). Na realidade o impacto sobre o aumento ósseo pode ser efetuado via tecido muscular, contudo permanece por esclarecer se a ação da miostatina sobre o osso resulta de um processo direto ou indireto (Buehring & Binkley, 2013). A ação da miostatina parece ser limitada ao controlo da diferenciação osteogénica das "stem cells" mesenquimais durante a estimulação mecânica ou no processo de cicatrização das fraturas (Cho, Gerstenfeld, & Einhorn, 2002; Elkasrawy et al., 2012; M. Hamrick, Shi, & Zhang,

2007). A expressão do ARNm da miostatina nas tíbias de rato é indetetável antes da fratura e muito elevado no dia seguinte à fratura (Cho et al., 2002).

#### **6.2.1.3. Outras moléculas**

Utilizando a fibrodisplasia ossificante progressiva, na qual o tecido muscular é progressivamente substituído por osso, para identificar fatores provenientes das células musculares com ação óssea anabólica, foi identificada a osteoglicina. Esta proteína produzida pelas células mioblásticas aumenta os parâmetros de formação óssea nos osteoblastos, o FAM5C, cujo papel no osso permanece desconhecido e o Tmem119, cuja expressão se encontra aumentada durante a diferenciação osteoblástica (Kaji, 2013; Tanaka, Inoue, et al., 2012; Tanaka, Matsumoto, Higashimaki, Katagiri, et al., 2012; Tanaka, Matsumoto, Higashimaki, Sugimoto, et al., 2012). Nas células C2C12 com “over expression” do Tmem119 os marcadores de diferenciação dos osteoblastos, tais como o Runx2, Osterix e ALP encontram-se elevados. Além disso, foi confirmado que o Tmem119 estimula a diferenciação dos mioblastos em osteoblastos através da indução da BMP-2 a jusante do Runx2 e Osterix entre outras vias. Estes estudos permitiram ainda identificar mais moléculas, tal como a osteoactivina que estimula a remodelação óssea (Sondag et al., 2014; Tanaka, Inoue, et al., 2012).

#### **6.2.2. Osso para o músculo**

O sistema canicular ósseo está conectado com o sistema vascular, por isso as moléculas secretadas no osso podem ser libertadas na corrente sanguínea (Ciani, Doty, & Fritton, 2009; Dallas et al., 2013). Foi demonstrado que os osteoblastos e os osteócitos secretam osteocinas.

##### **6.2.2.1 Moléculas secretadas pelo osteócito**

Nos meios de cultura com células osteócito-like MLOY4 foram identificados 3 fatores secretados pelos osteócitos: a PGE2, a esclerotina e o “monocyte chemotactic protein-3” (MCP-3). Estes são capazes de acelerar a diferenciação

dos mioblastos e isto está ligado a modificações da homeostasia do cálcio intracelular (Mo, Romero-Suarez, Bonewald, Johnson, & Brotto, 2012). As células MLOY4 quando expostas a carga mecânica produzem vários fatores, tais como IGF-1, “vascular endothelial growth factor” (VEGF) e o “hepatocyte growth factor” (HGF) os quais podem regular o crescimento muscular (Juffer, Jaspers, Lips, Bakker, & Klein-Nulend, 2012; Kaji, 2013).

A esclerotina que é a supressora da via Wnt/ $\beta$ catenina, a qual é produzida principalmente pelos osteócitos, mas também pelos osteoblastos, atua na diferenciação osteoblástica (Seménov, Tamai, & He, 2005). Tem sido identificada como o fator que pode ligar o osso ao músculo durante o exercício (Kaji, 2013). Na realidade, durante a perda de peso em adultos obesos, o aumento da esclerotina que ocorre em voluntários sujeitos só a dieta é prevenido pela associação de exercício (Armamento-Villareal et al., 2012).

#### **6.2.2.2. Moléculas produzidas pelos osteoblastos**

A OCN é uma hormona produzida pelo osteoblasto que tem um único recetor conhecido, o “G protein-coupled receptor (GPCR). Um efeito indireto no músculo consiste no aumento da sensibilidade à insulina (Lee 2007). Injeções intermitentes de OCN em ratos provocam um aumento do número e volume das mitocôndrias nas fibras musculares (Ferron, McKee, Levine, Ducy, & Karsenty, 2012). Testes de função muscular realizados em ratos “OCN null” estavam reduzidos quando comparados com o grupo de controlo (Abreu et al., 2012).

A IGF-1 pode ser produzida pelos osteoblastos e osteócitos e o seu papel na ativação da via P13K/Akt nas células musculares esqueléticas é bem conhecido (Schiaffino & Mammucari, 2011). De forma a identificar o papel específico da IGF-1 óssea em relação à sistémica, a IGF-1 foi apagada nas células que expressam o colagénio tipo I e II. Isto provocou uma redução de 70% da IGF-1 no osso, sem que se verificassem alterações nos níveis séricos (Govoni et al., 2007).

FGF23 é um péptido sintetizado pelos osteócitos e osteoblastos em resposta a um aumento de absorção de fosfato, hiperfosfatemia ou a um aumento da concentração sérica de calcitriol. Regula os níveis sistémicos de fosfato, o metabolismo da vitamina D e a expressão do  $\alpha$ -klotho através de um novo eixo



osso-rim (Quarles, 2012). O klotho como um co-receptor da FGF23 para modular a diferenciação da fibra muscular, através da regulação negativa da insulina/IGF-1 (Kido, Hashimoto, Segawa, Tatsumi, & Miyamoto, 2012).

Finalmente a via Wnt/ $\beta$ -catenina tem um papel major no metabolismo ósseo. Aumenta a massa óssea através de um conjunto de mecanismos: renovação das stem cells, indução da osteoblastogênese e inibição da apoptose dos osteoblastos e osteócitos. Promove ainda a proliferação dos osteoblastos e da mineralização através do aumento da relação OPG/RANKL. O seu papel sobre os osteoclastos permanece desconhecido (Kubota, Michigami, & Ozono, 2009). Na realidade, alterações na IL-6 e no sistema OPG/RANKL podem desencadear respostas sistêmicas na inflamação muscular e processos de reparação (Philippou et al., 2009). Isto pode explicar porque a sinalização Wnt tem um papel essencial no desenvolvimento embrionário do músculo e na manutenção da sua homeostasia no adulto. A sinalização Wnt7a/Fzd7 estimula o crescimento e reparação do músculo através da indução das células satélites através da via da polaridade celular planar e pela ativação da via de crescimento Akt/mTor na fibra muscular (Bentzinger et al., 2014).

### **6.2.3. Cartilagem**

O osso e o músculo formam uma unidade, mas também fazem parte de um organismo. A cartilagem é um bom candidato para um sistema mais alargado que partilha a mesma origem nas “stem cells” mesenquimais com o osso e músculo. A sua proximidade permitirá uma provável comunicação de tipo parácrino.

### **6.2.4. Tecido adiposo**

O papel do tecido adiposo no tecido muscular esquelético e osso não pode ser ignorado. Na realidade os adipócitos, os mioblastos e os osteoblastos têm origem nas mesmas “stem cells” mesenquimais (Migliaccio, Greco, Fornari, Donini, & Lenzi, 2011). O tecido adiposo é um tecido endócrino, um reservatório de energia e produz aromatase a qual é responsável por um dos passos chave na síntese dos estrogénios (Perel & Killinger, 1979).

A leptina que suprime o apetite foi a primeira adipocina identificada (Friedman & Halaas, 1998; Zhang et al., 1994). O seu impacto no osso permanece controverso, com estimulação direta sobre o osso e um efeito oposto indireto via sistema nervoso central.

Nos estudos sobre a adiponectina a grande maioria conclui ter um efeito negativo sobre o osso (Holecki & Wiecek, 2010; Noack et al., 2014). Sobre tecido muscular esquelético tem um efeito protetor por promover a homeostasia da glucose e ácidos gordos (Y. Liu & Sweeney, 2014), enquanto a deficiência em adiponectina condiciona uma resistência à insulina (Karpe, 2013).

A IL-6 é produzida pelo músculo, como já se referiu anteriormente, mas também é produzida pelo tecido adiposo, por este motivo foi designada como uma adipomiocina (Trayhurn, Drevon, & Eckel, 2011). Um aumento agudo dos níveis de IL-6 tem um efeito positivo sobre a sensibilidade da célula muscular à insulina (Weigert, Hennige, Brodbeck, Häring, & Schleicher, 2005), contudo quando aumentada de forma crónica está associada a insulino resistência. Além disso a IL-6 é reconhecida como um fator de reabsorção óssea (Holecki & Wiecek, 2010). A miostatina parece ser o fator chave na integração da fisiologia do músculo, tecido adiposo e osso. A inibição da miostatina, para além de provocar um aumento da massa músculoesquelética e da formação óssea, provoca uma diminuição da massa gorda (Buehring & Binkley, 2013).

Todos estes dados explicam porque existe uma crescente evidência que o excesso de tecido adiposo tenha um impacto negativo sobre o metabolismo ósseo. Verifica-se uma diferenciação preferencial das “stem cells” mesenquimais em adipócitos, à custa dos osteoblastos. Ao mesmo tempo, existe um aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias (Cao, 2011). De forma idêntica o excesso de tecido adiposo altera o metabolismo do tecido muscular esquelético por aumentar a resistência à insulina e por lipotoxicidade (Karpe, Dickmann, & Frayn, 2011).

#### **6.2.5. Tendões**

O sistema músculoesquelético é constituído por músculo, osso e cartilagem, mas também por tendões e ligamentos os quais formam uma interface especializada

no seu ponto inserção, designada de entesis (H. H. Lu & Thomopoulos, 2013). As capacidades mecânicas destas estruturas facilitam a mobilidade articular.

Em comparação com outras linhagens mesenquimais a biologia da diferenciação tenogénica é pouco compreendida (Noack et al., 2014).

### **6.3. Aspetos fisiológicos**

#### **6.3.1. Envelhecimento.**

O envelhecimento está associado com o declínio das funções musculares e ósseas, levando à sarcopenia e osteoporose.

Sarcopenia é definida como a alteração na massa e função muscular (Bijlsma, Meskers, Westendorp, & Maier, 2012; Yves Boirie, Morio, Caumon, & Cano, 2014; Dardevet et al., 2012) enquanto a osteoporose é “uma doença esquelética sistémica caracterizada por diminuição da massa óssea e deterioração da micro arquitetura do tecido ósseo com o consequente aumento da fragilidade óssea e suscetibilidade para a fratura (Bijlsma et al., 2012; John A Kanis et al., 2008; NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy, 2001).

Estudos recentes reforçam a conexão entre estas duas patologias associadas ao envelhecimento. Partilham padrões de desregulação comuns: redução sérica de estrogénios, androgénios, IGF-1, aumento das citocinas pró-inflamatórias (IL-6 e TNF $\alpha$ ) e até alterações genéticas. Níveis reduzidos de AKt têm sido associados à atrofia das fibras musculares tipo II e osteoporose (Joseph et al., 2005; Karasik, 2011; Terracciano et al., 2013). Além disso, a sarcopenia e a osteoporose podem ser consequência de uma atividade física reduzida e por conseguinte menor carga mecânica que aparece com o envelhecimento (Booth, Roberts, & Laye, 2012). Na realidade, no “Kuopio osteoporose risk factor and prevention study”, no “osteoporosis fracture prevention study” e no “STRAMBO study” a força de preensão mostrou ser um indicador de osteoporose (Rikkonen et al., 2012; Sjöblom et al., 2013; Szulc et al., 2013). Num outro estudo a sarcopenia foi associada com baixos “scores” de DMO ao nível da coluna lombar, colo do fémur, fémur total e diminuição da qualidade de vida (Go, Cha, Lee, & Park, 2013). Como

ambas as patologias afetam a mobilidade do doente o termo “dysmobility syndrome” tem sido utilizado para identificar a sua associação (Binkley, Krueger, & Buehring, 2013). No clássico modelo animal de menopausa, oforectomia no rato, provoca alterações do metabolismo no osso e músculo (Tagliaferri et al., 2015). A oforectomia está associada a uma diminuição da DMO e alteração da microarquitetura óssea. No músculo, a redução da velocidade da síntese proteica, associada ao declínio da expressão do gene MuRF1, a ubiquitina ligase envolvida na degradação proteica, sugere uma redução da remodelação proteica do músculo.

As importantes consequências da disfunção do aparelho locomotor são as quedas e as fraturas. As quedas são geralmente devidas a fatores múltiplos, tal como foi referido no capítulo II.4. As quedas associadas às fraturas podem ser causadas pela osteoporose, mas também pela redução da massa e da força muscular (Y Boirie, 2009; Bukhari, 2009; J A Kanis, Melton, Christiansen, Johnston, & Khaltsev, 1994; J A Kanis, 1994; Ma, Griffith, Xu, & Leung, 2014; Odén, McCloskey, Johansson, & Kanis, 2013). As quedas e as fracturas levam a um aumento da dependência e redução da qualidade de vida (Tappenden, Campbell, Rawdin, Wong, & Kalita, 2012).

### **6.3.2. Nutrição**

A sarcopenia e a osteoporose estão frequentemente associados à desnutrição, o que gera um ciclo vicioso que promove a fragilidade. Entre 23-60% dos idosos hospitalizados estão desnutridos (Agarwal, Miller, Yaxley, & Isenring, 2013).

Se o papel principal da dieta consiste em fornecer nutrientes suficientes para satisfazer as exigências metabólicas de um indivíduo, há uma lógica emergente para apoiar a hipótese de que modulando funções-alvo específicos no corpo, ele pode ajudar a alcançar a saúde ideal. Em relação à prevenção da osteoporose, o objetivo principal é fornecer quantidades suficientes de elementos biodisponíveis constitutivos tais como proteínas e cálcio (Nieves, 2013). A estratégia nutricional para a prevenção da sarcopenia é baseada na ingestão de proteínas (J. Bauer et al., 2013; Deutz et al., 2014; Walrand, Guillet, Salles, Cano, & Boirie, 2011).

O cálcio é fundamental para que se atinja o pico de massa óssea ideal no organismo e para modular a velocidade da perda óssea associada ao envelhecimento. Como é muito frequente um aporte insuficiente, toda a estratégia consiste na melhoria da biodisponibilidade. Assim se a ingestão de cálcio é insuficiente para repor as perdas, a massa óssea não pode ser mantida (Heaney, 2003). Devido às reservas de cálcio serem reduzidas, a concentração sanguínea é mantida à custa da reabsorção óssea (Cashman, 2002). Na verdade, dada a sua baixa capacidade de absorção, a possibilidade de encontrar substâncias que possam melhorar a sua biodisponibilidade tem atraído muitos cientistas. A Vitamina D ajuda a otimizar a sua absorção. Esta é a razão pela qual muitas meta-análises demonstram que a vitamina D associada ao cálcio pode reduzir o risco de FEPP (Heike A Bischoff-Ferrari et al., 2012; Steven Boonen et al., 2007). É interessante verificar que as proteínas e a vitamina D foram reconhecidas também como essenciais para o músculo.

Um melhor aporte de proteínas em pessoas com idade entre os 70 e os 79 anos está associada a uma menor perda de massa magra (Houston et al., 2008). Um aumento da absorção de cálcio é identificado quando ocorre um aumento da ingestão proteica de 10 para 20 % do total da energia ingerida em mulheres pós menopausa. Uma melhor função dos membros inferiores está associada a níveis séricos de 25-hidroxivitamina D entre os 40 e 94 nmol/L (Heike A Bischoff-Ferrari, Dietrich, et al., 2004). A redução do risco de queda só é atingida com valores acima dos 60 nmol/L. A 1-25 dihidroxivitamina D3 aumenta a mineralização no osteoblasto e estimula a diferenciação muscular (Garcia, King, Ferrini, Norris, & Artaza, 2011; van Driel et al., 2006).

### **6.3.3. Voos espaciais e repouso no leito**

Foi estabelecida a conexão entre a perda óssea e muscular causada pela ausência de gravidade nos voos espaciais prolongados (T. Trappe, 2009) e a resultante do envelhecimento (S. Trappe et al., 2009). Em nove membros da tripulação com exercício físico prescrito, todos mostraram uma diminuição do volume do solhar e gémeos. O máximo de perda foi de 32% atingido após 6 meses a bordo da estação espacial internacional. Ocorreu a uma mudança de 12-17% no fenótipo

da cadeia pesada de miosina dos gêmeos e solhar com uma transição das fibras lentas para fibras rápidas. No mesmo sentido, após 5 e 11 dias de viagem espacial a área das fibras em corte transversal (biopsias do vasto externo) diminuiu entre 11-36%. Uma redução do número de fibras tipo I (entre 6-8%) foi também identificada (Edgerton et al., 1995).

No que diz respeito ao osso, as viagens espaciais provocam uma redução da formação óssea (T. F. Lang, Leblanc, Evans, & Lu, 2006; Wronski, Morey-Holton, Doty, Maese, & Walsh, 1987), enquanto os índices histológicos de reabsorção óssea nos ratos permanecem normais. Isto apesar dos marcadores bioquímicos de reabsorção óssea estarem elevados durante o voo espacial (McCarthy, 2011). Um facto importante é que a intensidade da desmineralização óssea e da atrofia muscular aumenta com a duração do voo espacial (Meck, Dreyer, & Warren, 2009).

O repouso prolongado na cama tem impacto similar sobre o aparelho locomotor, com diminuição da força, volume e área transversal do músculo (Belavý, Miokovic, Armbricht, Rittweger, & Felsenberg, 2009; Bloomfield, 1997; Stuempfle & Drury, 2007). O tecido muscular esquelético encontra-se alterado ao nível celular, com redução do tamanho e diâmetro da fibra muscular (Krasnoff & Painter, 1999). Da mesma forma, uma diminuição significativa do volume da coxa ocorre após 7 dias de acamado (Ferrando, Stuart, Brunder, & Hillman, 1995). A inatividade condiciona uma perda de proteínas do organismo, à custa principalmente da redução da síntese proteica muscular (Ferrando, Lane, Stuart, Davis-Street, & Wolfe, 1996). O osso é também afetado pela imobilização com diminuição da DMO (Krasnoff & Painter, 1999). Esta perda pode ser explicada pela ausência de forças compressivas no esqueleto (Morgan et al., 2012; Stuempfle & Drury, 2007; Wang et al., 2012). O aumento do marcador ósseo de reabsorção, o colagénio tipo 1 cross-linked C–telepeptido (CTX) foi identificado no período de 3 dias (Armbricht et al., 2010). Em condições de desuso, o declínio da resistência óssea é precedida pelo declínio da massa muscular (Burr, 1997; Lloyd et al., 2014). A associação entre diminuição da força muscular e da massa óssea aumenta o risco de fraturas (Stuempfle & Drury, 2007). A massa muscular e a força é recuperada semanas ou meses antes da recuperação da massa óssea (Bloomfield, 1997).

#### 6.4. Conclusões

Vários estudos reforçam a hipótese da existência da unidade osso-músculo. Foram identificadas relações mecânicas e metabólicas. Pensa-se que o músculo esquelético tenha a capacidade de controlar a massa óssea e a DMO através do efeito mecânico, o qual promove o metabolismo ósseo através da ativação de vias de sinalização, desencadeadas na sua maioria pelos osteócitos. Além disso os osteoindutores (IGF-1, FGF-2, IL-15, OGN, FAM5C, Tmem119, osteoactivina) e os inibidores ósseos (IL-6 e miostatina) foram identificados nas células musculares esqueléticas. Também se identificou a capacidade das células ósseas secretarem PGE2, Wnt3a, OCN e IGF-1, às quais são atribuídas propriedades mioindutoras, assim como esclerostina que poderá inibir o metabolismo muscular. A questão central, sobre qual dos tecidos (osso ou músculo) predomina neste sistema de regulação permanece sem resposta. A hipótese de predomínio do músculo surge com base na via da sinalização da miostatina (DiGirolamo, Kiel, & Esser, 2013).

O papel do tecido adiposo, cartilagem e tendão não podem ser esquecidos. Eles podem influenciar o músculo, o osso e simultaneamente ser influenciados por eles. Na realidade os condrócitos produzem DKK1, um inibidor ósseo que pode estimular o metabolismo ósseo e muscular. Os adipócitos podem modular a atividade óssea e muscular através da secreção da adiponectina, leptina e Il-6. Além disso, a miostatina parece ter um papel principal na conexão destes tecidos, pois pode ter um efeito negativo sobre o músculo, osso, cartilagem e estimular o tecido adiposo. Outros mecanismos metabólicos tais como a inflamação estão envolvidos no desenvolvimento da osteoporose e sarcopenia. Estudos realizados nas viagens espaciais e em doentes acamados permitiram a identificação dos mecanismos envolvidos no desenvolvimento da osteoporose e sarcopenia. O impacto positivo da atividade física e da dieta, incluindo os ingredientes chave como as proteínas, cálcio e vitamina D e vários potentes micronutrientes ou ácidos gordos específicos parecem ser essenciais. É fundamental mais investigação para que se possam esclarecer todos os mecanismos envolvidos na inter-relação osso, músculo, tendões, tecido adiposo e até vasos sanguíneos. Só com esse conhecimento se poderão desenvolver novas

estratégias no combate à osteoporose e sarcopenia.



## **IV. Trabalho de Investigação**



## **IV. Trabalho de Investigação**

Este estudo foi realizado no serviço de Ortopedia do Hospital Fernando Fonseca. Autorizado pela comissão de ética do Hospital Fernando Fonseca e pela comissão de ética da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Nova de Lisboa e em acordo com a declaração de Helsínquia. Autorizado pela Comissão de Investigação e Direção Clínica do Hospital Fernando Fonseca. Todos os doentes assinaram o consentimento informado e os dados recolhidos foram organizados e registados pelo investigador principal de forma a manter o anonimato.

### **1. Objetivos, Material e Métodos**

#### **1.1. Objetivos**

##### **1.1.1. Objetivo geral**

É um dado adquirido que a osteoporose tem um papel muito importante no aparecimento das FEPP. Qual será a importância da sarcopenia nestas fraturas? O objetivo primário deste estudo é identificar uma associação entre as fraturas da extremidade proximal do fémur de etiologia osteoporótica e sarcopenia.

##### **1.1.2. Objetivos específicos**

Este trabalho tem três objetivos específicos Major:

- Avaliar a incidência de sarcopénia e sua repercussão funcional (quantidade e qualidade muscular) nos doentes com FEPP;
- Caracterização dos fatores associados à doença muscular e óssea neste contexto:
  - Músculo
    - Fósforo/ Magnésio/ Cálcio/ Potássio;

- Função: avaliação da força muscular através força de preensão da mão (Anexo 9) e da mobilidade através da escala de mobilidade de Parker e Palmer (Anexo 4);
- Quantificação da massa muscular: Bioimpedância elétrica (Anexo 10);
- Função: desempenho muscular – “short physical performance battery - SPPB” (Anexo 15), teste “Timed – up and go” (Anexo 16);
- Histologia – caracterização das alterações musculares em microscopia ótica (Anexo 12) e eletrônica de transmissão (Anexo 13);
- Marcadores bioquímicos – IL6 e creatinina urinária.
- Osso:
  - Mineralização óssea: DEXA (Anexo 8)
  - Vitamina D
  - Cálcio
  - Paratormona
  - Histologia -histomorfometria óssea - biópsia transilíaca (Anexo 14)
  - Marcadores - Fosfatase alcalina, Osteocalcina, N-Telepéptidos do colagénio tipo I - NTX
- Análise Epidemiológica dos doentes com FEPP.
- Análise da correspondência entre a histomorfometria óssea com a avaliação óssea por DEXA

- Correlacionar Densitometria Óssea (DEXA) e Massa Muscular (Bioimpedância), Função Muscular (força e desempenho muscular) com Morfometria Óssea e Muscular.
- Caracterização do tipo de fratura, morfometria óssea por estudo histológico do osso, avaliação por DEXA, índice de Singh (Anexo 7)
- Avaliação da sensibilidade e especificidade dos diferentes marcadores para o músculo utilizados no estudo.
- Importância da debilidade muscular no prognóstico pós fratura:
  - Mortalidade;
  - Recuperação funcional – escala de Parker e Palmer (Anexo 4), “short physical performance battery” – SPPB (Anexo 15), teste “Timed up and go” (Anexo 16);
  - Recuperação das atividades de vida diária (AVD) - escala de Katz (Anexo 5) e Barthel (Anexo 6).

## **1.2. Material e métodos**

### **1.2.1. Desenho do estudo**

É um estudo prospetivo, observacional, longitudinal, não interventivo na perspetiva terapêutica, controlado. Distinguem-se duas fases neste estudo. A primeira trata-se de um estudo tipo “case control study” em que os doentes com FEPP são alvo do estudo e os doentes usados como controlo têm osteoartrose da anca com indicação para artroplastia total da anca. Na segunda fase do estudo os doentes com FEPP são acompanhados por um período de 12 meses para avaliar a sua recuperação, pelo que o podemos considerar um estudo “cohort”. Quando o

projeto foi elaborado várias dúvidas surgiram quanto ao grupo de controlo a utilizar. Naturalmente que o grupo ideal seria constituído por indivíduos da mesma faixa etária, com distribuição por género semelhante e que não tivessem fratura. Contudo problemas éticos seriam levantados à realização do estudo, pois alguns dos procedimentos propostos são técnicas invasivas como é a biópsia óssea e muscular. Pensámos por isso em comparar as FEPP com outras fraturas osteoporóticas. Contudo, meditando sobre a possível constituição deste grupo controlo percebemos que provavelmente os grupos não seriam diferentes. Os doentes com osteoporose tendem a ter múltiplas fraturas em diferentes períodos de tempo, pelo que seria impossível obter uma conclusão. A alternativa poderia ser um grupo de controlo constituído por doentes com fraturas não osteoporóticas. Nesta situação a diferença de idade e de género entre os dois grupos seria de tal forma importante que provocaria um viés incontrollável no estudo. O mesmo sucederia se procurássemos como grupo de controlo doentes com FEPP não associadas à osteoporose. Estas fraturas são mais raras e associadas a traumatismos de alta energia e ocorrem predominantemente em adultos jovens. Tendo em consideração todas estas dificuldades pensámos comparar o género masculino com o feminino, mas também aqui não seria a melhor opção, pois eram de esperar diferenças que não estão exclusivamente relacionadas com a FEPP, mas sim inerentes às diferenças hormonais.

Com base no exposto foi considerado que o grupo de controlo ideal (apesar de algumas limitações) era o de doentes submetidos a artroplastia total da anca por coxartrose. Pelo conhecimento epidemiológico destas patologias (estatística do serviço de ortopedia do Hospital Fernando Fonseca), o grupo de controlo não teria desvios muito significativos em relação ao grupo estudo, no que diz respeito à idade, exceto na faixa etária acima dos 80 anos. Por este motivo, introduziu-se como condição para inclusão no estudo o limite de idade entre os 65 e os 80 anos para que os dois grupos em estudo sejam o mais semelhante possível. A escolha deste grupo de controlo tem ainda a vantagem de ser uma patologia que implica cirurgia. Assim, os procedimentos invasivos podem ser realizados durante a intervenção cirúrgica pelo que não condicionam questões éticas. Por outro lado, a análise destes doentes poderá ajudar a clarificar algumas

questões até ao momento não respondidas na patologia degenerativa osteoarticular.

O grupo das FEPF é constituído por doentes admitidos pelo Serviço de Urgência ou por transferência de outro Serviço, com o diagnóstico de fratura da extremidade proximal do fémur (Fraturas 31-A, 31-B e 32-A, B ou C 1.1, 2.1 e 3.1 da Classificação AO). São as fraturas do colo do fémur, fraturas trocântéricas e subtrocântéricas.

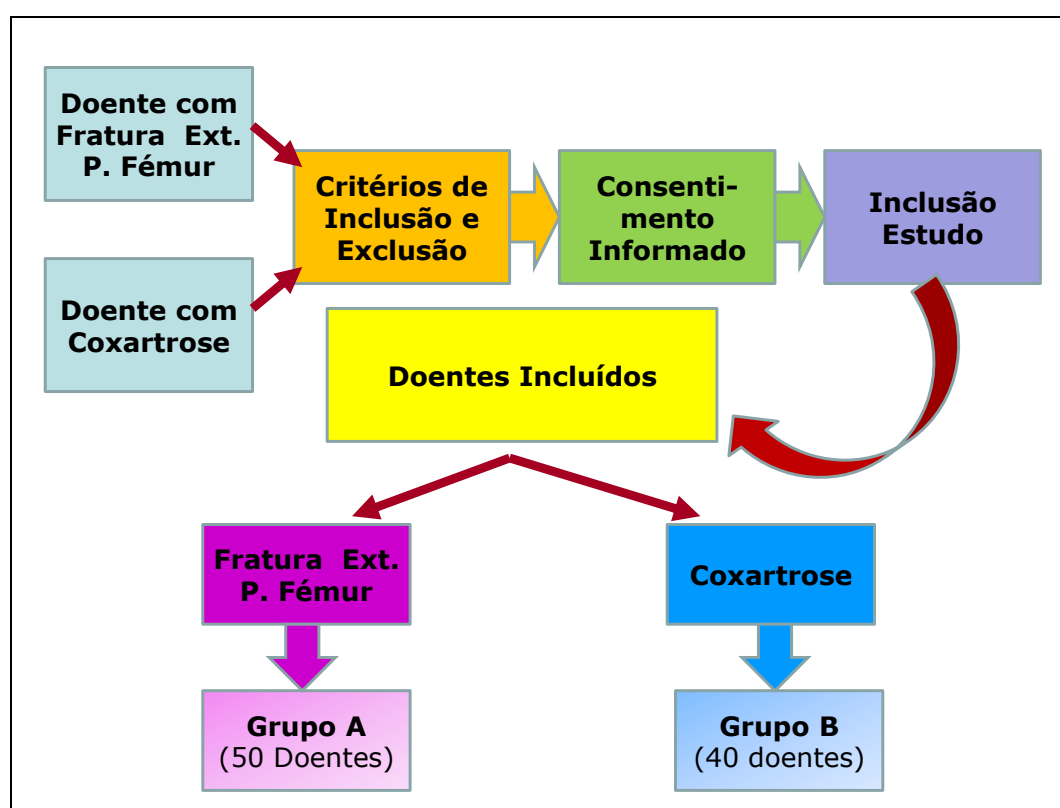
O grupo de controlo é constituído por doentes provenientes da consulta externa de ortopedia com osteoartrose da anca (OA) e propostos para artroplastia total da anca.

Os doentes foram avaliados quanto aos critérios de seleção. Aos doentes que cumpriam os critérios de inclusão e não tinham nenhum dos critérios de exclusão foi proposto o consentimento informado para participação no estudo. Em caso de concordância, manifestada por assinatura do doente este foi incluído no estudo (figura 36).

Neste estudo utilizou-se a definição de sarcopenia do “European Working Group on Sarcopenia in Older People” (EWGSOP) que propõe como condições para o diagnóstico de sarcopenia a existência de uma diminuição da massa muscular associada a uma diminuição da força muscular e ou da performance física (Cruz-Jentoft, Baeyens, et al., 2010) (Capítulo III.5). A avaliação da força muscular foi realizada através da medição da força de preensão. A avaliação da massa muscular foi efetuada através da bioimpedância elétrica. A avaliação funcional através da escala de mobilidade de Parker e Palmer, do “Short Physical Performance Battery” (SPPB) e do “test do up and go”. Por razões óbvias esta avaliação funcional não foi efetuada na fase inicial de internamento. Foi realizada durante o período de seguimento dos doentes que teve a duração de 12 meses, com avaliações aos 1º, 3º, 6º e 12º mês de pós-operatório. Como complemento desta avaliação clínica efetuou-se um estudo histológico do músculo com microscopia ótica recorrendo a técnicas de coloração histológica, histoenzimática e imunocitoquímica. Realizou-se ainda o estudo da ultraestrutura da fibra muscular através da MET.

Na altura do internamento os exames protocolados foram realizados ou agendados (RX Tórax, ECG, e análises de sangue, análise de urina, DEXA e

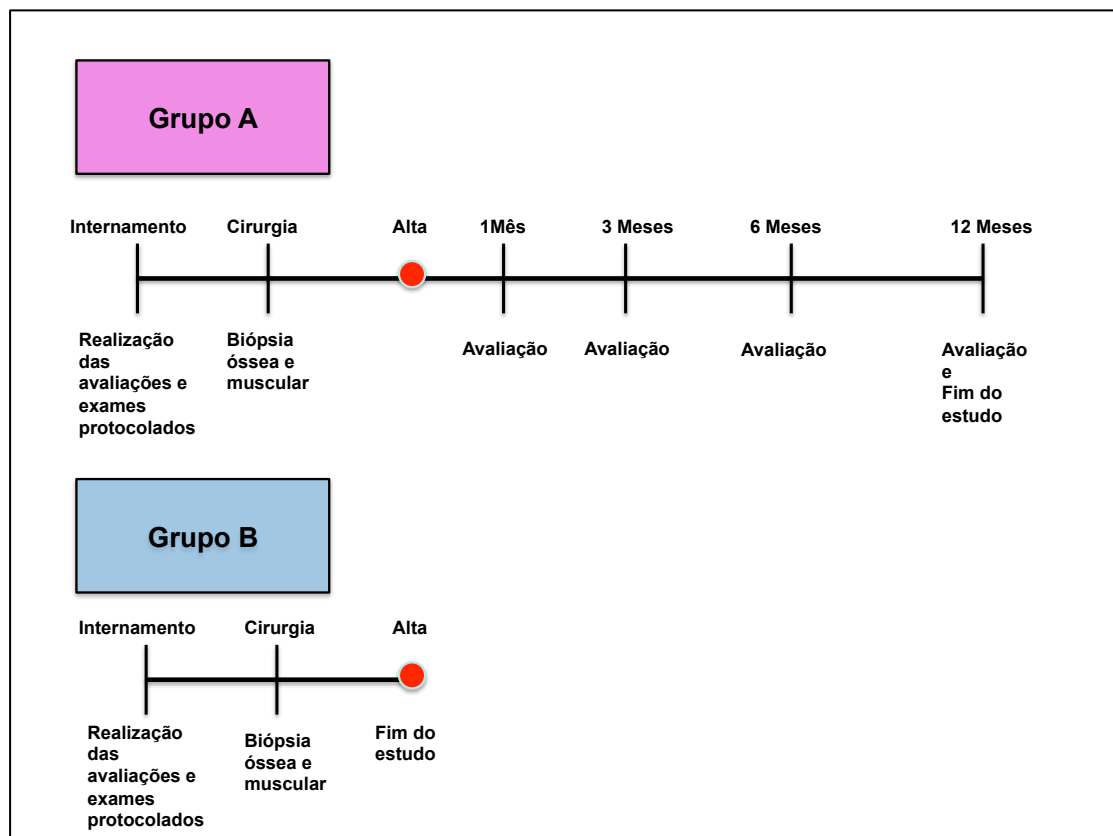
bioimpedância elétrica). Na altura da intervenção cirúrgica foi realizada biópsia óssea transilíaca (Anexo 11) para histomorfometria óssea segundo técnica em osso não descalcificado (Anexo 14). Foi ainda efetuada biópsia muscular do músculo médio glúteo (Anexo 11) que foi processada para técnicas em Microscopia Ótica (MO) (Anexo 12) e Microscopia Eletrónica de Transmissão (MET) (Anexo 13). A escolha deste músculo para realizar a biópsia deve-se a dois factos: acessibilidade ao músculo com a mesma via de abordagem cirúrgica para a realização da biópsia óssea e ser o músculo menos atingido pela atrofia muscular que se observa nos doentes com artrose da anca (Loureiro, Mills, & Barrett, 2013). Ainda assim e para obviar a possibilidade de atrofia muscular associada à artrose, o músculo submetido a biópsia foi o do lado contra lateral à coxartrose.



**Figura 36:** Percurso dos doentes com Fratura da Extremidade Proximal do Fémur e Coxartrose.



As avaliações clínicas e radiológicas após alta foram realizadas ao 1º, 3º, 6º e 12º mês após cirurgia (fig. 37). Com base nos resultados obtidos na 1ª fase do estudo para a força de preensão, índice de massa muscular e presença ou não de sarcopenia é efetuada avaliação da recuperação da mobilidade (escala de Palmer e Parker), da recuperação das atividades de vida diária (escalas de Katz e Barthel) e o desempenho funcional (SPPB e teste “up and go”) de forma a avaliar a sua influência no resultado final.



**Figura 37:** Percurso dos doentes com FEFP (Grupo A) e do Grupo de Controlo (Grupo B) incluídos no estudo.

### **1.2.2. Critérios de seleção:**

#### **1.2.2.1. Critérios de inclusão**

Os pacientes com todos os critérios seguintes foram considerados elegíveis para participar no estudo:

1. Sexo masculino ou feminino com idade igual ou superior a 65 anos e inferior ou igual a 80 anos.
2. Com fratura recente da extremidade proximal do fémur (inclui as fraturas do colo do fémur, as fraturas trocantéricas e as subtrocantéricas) ou com coxartrose proposto para artroplastia da anca.
3. Tenham assinado o consentimento informado.

#### **1.2.2.2. Critérios de exclusão**

Os pacientes que possuíssem um dos seguintes critérios eram considerados não elegíveis para participar no estudo:

Trauma múltiplo

Fratura por lesão neoplásica (primária ou secundária)

Fratura associada a Osteoporose secundária

Qualquer situação que impossibilite a realização de avaliação (Demência, Incapacidade de comunicação por língua estrangeira, entubação, afasia, coma, doente previamente acamado...)

Doença muscular ou neurológica com repercussão muscular.

No grupo de controlo, os doentes com coxartrose bilateral.

Recusa para a participação no estudo.

### **1.2.3. Procedimentos do estudo**

#### **1.2.3.1. Procedimentos na Triagem**

- Avaliação dos critérios de seleção.
- Recolha do consentimento informado.
- Definição de grupos (FEPF e OA).
- Realização e agendamento dos exames complementares de diagnóstico (protocolados pelo estudo) para os respetivos grupos.
- Realização das Avaliações Programadas.
- Início do estudo.

#### **1.2.3.2 Procedimentos no Internamento**

- Os doentes realizam biópsia óssea transilíaca e muscular do médio glúteo durante a cirurgia.
- Avaliação clínica, radiográfica e laboratorial após cirurgia.
- Avaliação clínica no momento da alta.

#### **1.2.3.3 Procedimentos no acompanhamento após a alta**

- Avaliação clínica e radiográfica ao 1º, 3º, 6º e 12º mês.

#### **1.2.4. Métodos estatísticos / Análise de dados**

##### **1.2.4.1. Tamanho da amostra**

A dimensão da amostra foi calculada em função do objetivo principal do estudo. Este objetivo consiste na determinação da proporção de doentes com fraturas osteoporóticas que apresentem sarcopenia.

De acordo com os dados publicados no estudo de Di Monaco et al. (2012) existe uma prevalência de sarcopenia nos doentes com FEPF de aproximadamente 67% (Di Monaco, Castiglioni, Vallerio, Di Monaco, & Tappero, 2012). Os dados publicados no estudo de Baumgartner et al. (1998) indicam uma prevalência média de sarcopenia em indivíduos com idade entre os 75 e 80 anos de aproximadamente 34% (Baumgartner et al., 1998). De forma a comparar com a amostra de Di Monaco et al. foi estimada uma dimensão de amostra global de 80 doentes, 40 em cada braço de estudo. Esta dimensão de amostra foi calculada considerando a diferença de proporções observada, para um nível de significância de 0,05 e um poder do estudo de 80%. Os cálculos estatísticos foram feitos com recurso ao programa R, versão 2.13.00 (2011-04-13), através do “package gsDesign”, assumindo um teste a duas caudas.

Na segunda fase do estudo os doentes com FEPF são acompanhados durante o período de 12 meses. Assumindo uma taxa de perda de doentes na segunda fase do estudo da ordem dos 15-25% optou-se por incluir 50 doentes no grupo das FEPF.

##### **1.2.4.2. Métodos estatísticos**

Numa primeira fase do tratamento dos dados, foi feita uma caracterização da amostra usando medidas de estatística descritiva. Para as variáveis de natureza contínua será apresentada a média, o desvio padrão, a mediana, o intervalo interquartil (percentil 25- percentil 75), o valor máximo e o valor

mínimo. Para variáveis categóricas serão apresentadas frequências absolutas e relativas (percentagem).

A comparação de proporções entre grupos de estudo foi feita com recurso ao teste de Qui-quadrado e consideradas diferenças estatísticas os valores de p inferiores ao nível de significância assumido (0,05).

A análise estatística de todos os dados foi efetuada usando o programa de estatística SPSS v15.

#### **1.2.4.3. Tratamento de dados e manutenção de registos**

Cada doente tem um formulário individual de internamento e outro após alta, onde foi efetuado o registo de todos os seus dados.

O formulário do Internamento inclui:

- Número de estudo;
- Idade;
- Género;
- Peso;
- Altura;
- Índice de Massa Corporal – IMC (Anexo 1);
- Data de Internamento;
- N<sup>o</sup> de quedas no último ano;
- N<sup>o</sup> e tipo de fraturas prévias;
- História de FEPPF nos pais;
- Avaliação risco de fratura pelo FRAX – através do instrumento de calculo adaptado para a população portuguesa na página da web <https://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.aspx?country=53>;
- Escala de VAS – para avaliação da dor;
- Avaliação comorbilidades - Índice de Charlson (Anexo 3);

- Avaliação de tratamento prévio para Osteoporose/Outros hábitos medicamentosos;
- Hábitos tabágicos/alcoólicos;
- Avaliação grau de independência - atividades de vida diária. Escala de Katz (Anexo 5) e Barthel (Anexo 6);
- Escala de Mobilidade de Parker e Palmer (Anexo 4);
- ASA pré-operatório (Anexo 2);
- Caracterização da fratura:
  - Classificação da fratura (Intracapsular ou do colo do fêmur, trocantérica e subtrocantérica), classificação AO para as fraturas da extremidade proximal do fêmur (31B, 31C e 32 A, B e C). A avaliação é efetuada através do exame radiográfico (Capítulo II.1.2.);
  - Data e hora da fratura;
  - Lateralidade.
- Resultados dos exames laboratoriais sanguíneos protocolados: hemoglobina, hematócrito, Volume globular médio, nº de leucócitos, nº de plaquetas, velocidade de sedimentação, “International normalized ratio” (INR), Tempo de Trombina Parcial Ativada (APTT), sódio, potássio, cloro, cálcio total, fósforo, magnésio, fosfatase alcalina, transaminase oxalacética, transaminase pirúvica, gama-glutamil transferase, desidrogenase láctica, bilirrubina total, ureia, creatinina, glicose, proteínas totais, albumina, eletroforese das proteínas (albumina, alfa 1 globulina, alfa 2 globulina, beta globulina, gama globulina), Proteína C reativa (PCR), Interleucina 6 (IL6), 25 hidroxivitamina D (25(OH) Vit.D), osteocalcina, paratormona intacta (PTHi), hormona tireoestimulante (TSH), triiodotironina livre (FT3), tiroxina total (T4), ferritina, transferrina, N-telepéptidos do colagénio tipo I (NTX);
- Resultado da creatinina urinária;
- “Rayney-MacDonald Nutritional Index” (RMNI) (Capítulo III.3.);

- Avaliações da força de preensão – são efetuadas três medições e escolhida a de maior valor (Anexo 9);
- Bioimpedância elétrica – com análise de % de massa gorda, % de massa magra, peso da massa gorda em Kg, peso da massa magra em Kg, e avaliação do índice de massa muscular (Anexo 10);
- Avaliação da DMO por DEXA ao nível da coluna lombar, anca e punho (Anexo 8);
- Avaliação do índice de Singh na anca contra lateral dos doentes com FEPP (Anexo 7);
- Cirurgia: data, Procedimento cirúrgico (osteossíntese com DHS, encavilhamento, artroplastia cefálica, artroplastia com cabeça bipolar, artroplastia total), tempo cirúrgico;
- Resultado da biópsia óssea transilíaca (Anexo 14) e biópsia muscular do médio glúteo durante a cirurgia (Anexo 12 e 13);
- Complicações pré e pós-operatórias.

Após a alta, o acompanhamento dos doentes é realizado ao 1º, 3º, 6º e 12º mês de pós-operatório. Para cada observação existe um formulário onde estão contidas as seguintes informações:

- Avaliação grau de independência - atividades de vida diária. Escala de Katz (Anexo 5) e Barthel (Anexo 6);
- Escala de Mobilidade de Parker e Palmer (Anexo 4);
- Evolução da Consolidação da Fratura (RX);
- Complicações;
- Novas cirurgias;
- História de novas quedas;
- História de novas fraturas;

- Escala “Visual Analogue Scale” (VAS), para avaliação da dor;
- Avaliação radiográfica da anca operada;
- Resultado do teste “timed up and go” (Anexo 16);
- Resultado do “Short Physical Performance Battery – SPPB” que inclui três diferentes tipos de testes: teste de equilíbrio (posição em pé com os pés juntos, posição em pé com um pé parcialmente à frente do outro e posição de pé com um pé à frente do outro), teste de velocidade da marcha (primeira e segunda tentativa), teste de levantar-se da cadeira (levantar-se da cadeira uma vez, levantar-se da cadeira cinco vezes) (Anexo 15).

Todos os dados contidos nos formulários foram transcritos para uma tabela EXCEL de forma a poderem ser submetidos a uma análise estatística.



## **2. Resultados**

Os resultados são apresentados de forma a corresponder ao desenho do estudo. Assim, é apresentada em primeiro lugar toda a informação colhida durante o internamento, em que se compara o grupo das FEPP com o grupo de controlo. Na segunda parte deste capítulo são apresentados os dados referentes ao acompanhamento dos doentes com FEPP após a alta e durante um período de 12 meses

Os resultados da primeira fase do estudo são apresentados na sequência da respetiva ordem da colheita dos dados, com base no tratamento estatístico dos mesmos. Em todos eles são avaliados os valores estatísticos de cada grupo e realizada a comparação entre os dois grupos em estudo.

Os resultados da segunda fase deste trabalho são apresentados por item avaliado e segundo a sua evolução 1<sup>o</sup>, 3<sup>o</sup>, 6<sup>o</sup> e 12<sup>o</sup> mês.

### **2.1. Resultados da 1ª fase do Estudo**

#### **2.1.1. Idade**

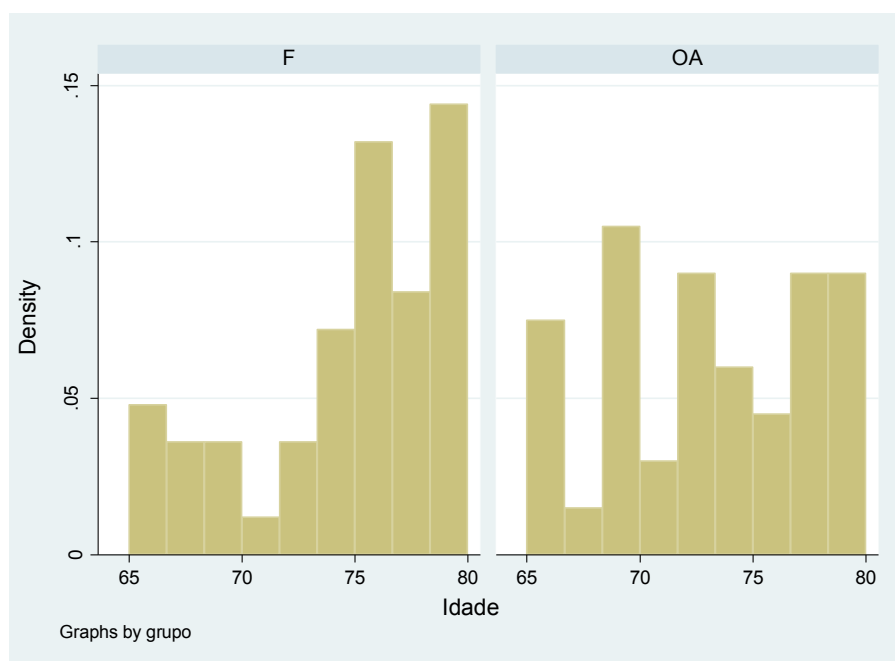
A normalidade dos grupos amostrais (FEPP e OA) foi testada com o teste Shapiro-Wilk, constatando-se uma distribuição normal para as OA e com desvios à normalidade para as FEPP.

A média de idades dos dois grupos foi de 74,96 (FEPP) e 73,15 (OA) sem diferença estatística entre os dois grupos (Mann-Whitney  $p=0,0626$ ).

No desenho do estudo foram definidos como pontos de corte as idades < 65 anos e >80 anos (figura 38). Por esse motivo a idade mínima e máxima são coincidentes nos dois grupos (Tabela 10).

<b>Idade</b>	<b>FEPF</b>	<b>OA</b>
<b>Média</b>	74,96	73,15
<b>Mediana</b>	76	73
<b>Mínima</b>	65	65
<b>Máxima</b>	80	80
<b>Desvio Padrão</b>	4,49	4,61
<b>IC 95%</b>	[73,7-76,2]	[71,7- 74,6]

**Tabela 10:** Idade. Análise estatística por grupo.



**Figura 38:** Histograma da distribuição das idades. F –Fraturas da extremidade proximal fêmur. OA – Osteoartrose da anca.

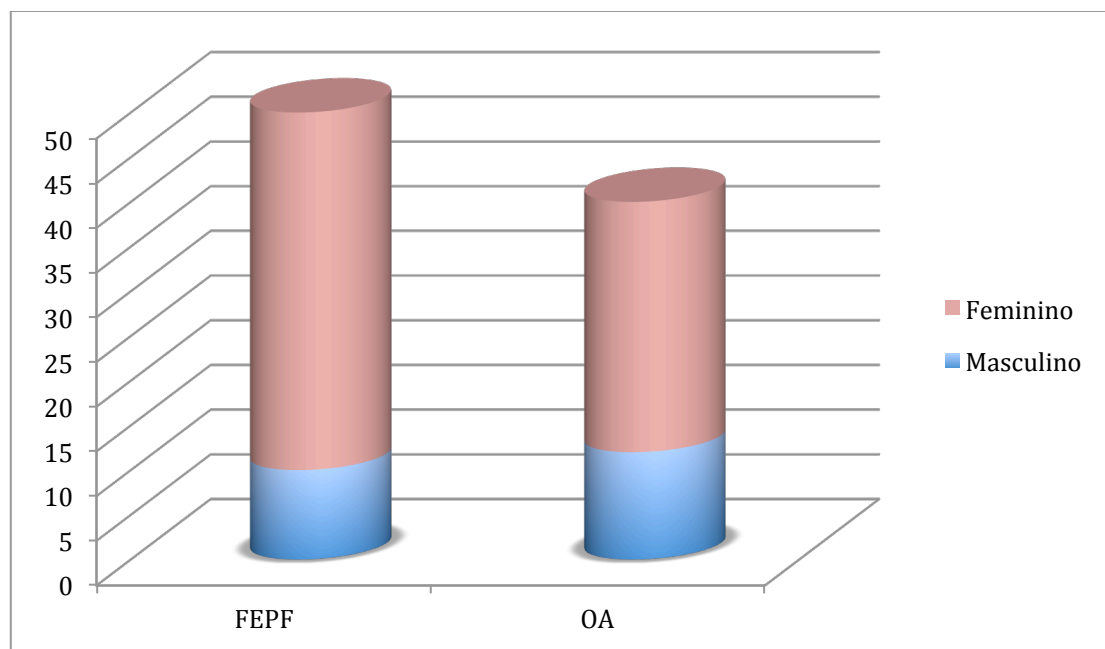
### 2.1.2. Género

A distribuição por género dentro do grupo das FEPF foi de 20% para os homens e de 80% para as mulheres (Tabela 11). No grupo das OA a distribuição por género foi de 70% para as mulheres e 30% para os homens (figura 39).

Não existe diferença estatística para a distribuição por género entre os dois grupos de estudo (Teste exato de Fisher,  $p=0,33$ ), pelo que se podem considerar os dois grupos idênticos em relação ao género.

Género	FEPF	OA	Total
Feminino	40 (80%)	28 (70%)	68 (75,56%)
Masculino	10 (20%)	12 (30%)	22 (24,44%)
Total Doentes	50	40	90

**Tabela 11:** Distribuição por género, percentagens por grupo.



**Figura 39:** Gráfico da distribuição por género e por grupo.

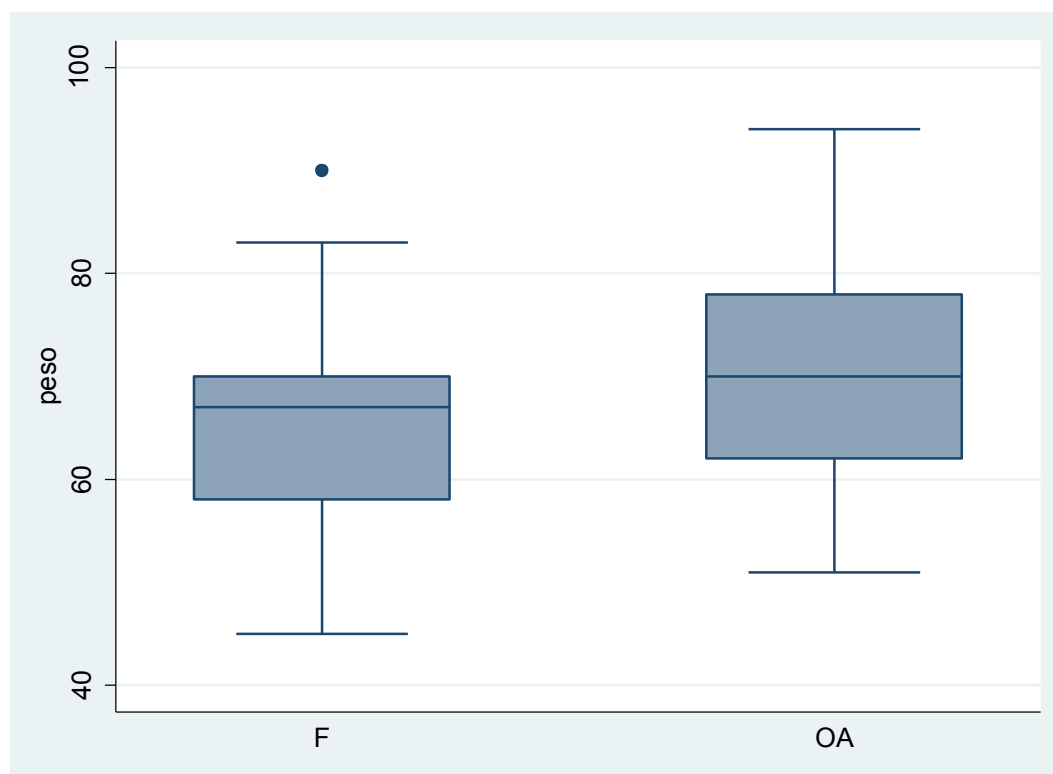
### 2.1.3. Peso

Os valores obtidos em relação ao peso estão expressos na tabela 12 e figura 40. A normalidade da distribuição do peso dos grupos amostrais (FEPF e OA) foi testada com o teste Shapiro-Wilk, constatando-se uma distribuição normal.

A média de peso dos dois grupos foi de 65,4kg (FEPF) e 71,2kg (OA) com diferença estatística entre os dois grupos (T Test,  $p=0,02$ ).

Peso	FEPF	OA
Média	65,4Kg	71,2 Kg
Mediana	67 Kg	70 Kg
Mínima	45 Kg	51Kg
Máxima	90 Kg	94 Kg
Desvio Padrão	10,32 Kg	11,80 Kg
IC 95%	[62,1-68,6]	[67,3-75,1]

**Tabela 12 :** Peso. Análise estatística por grupo.



**Figura 40:** Gráfico da distribuição do peso. F- fraturas da extremidade proximal do fêmur. OA – osteoartrose da anca

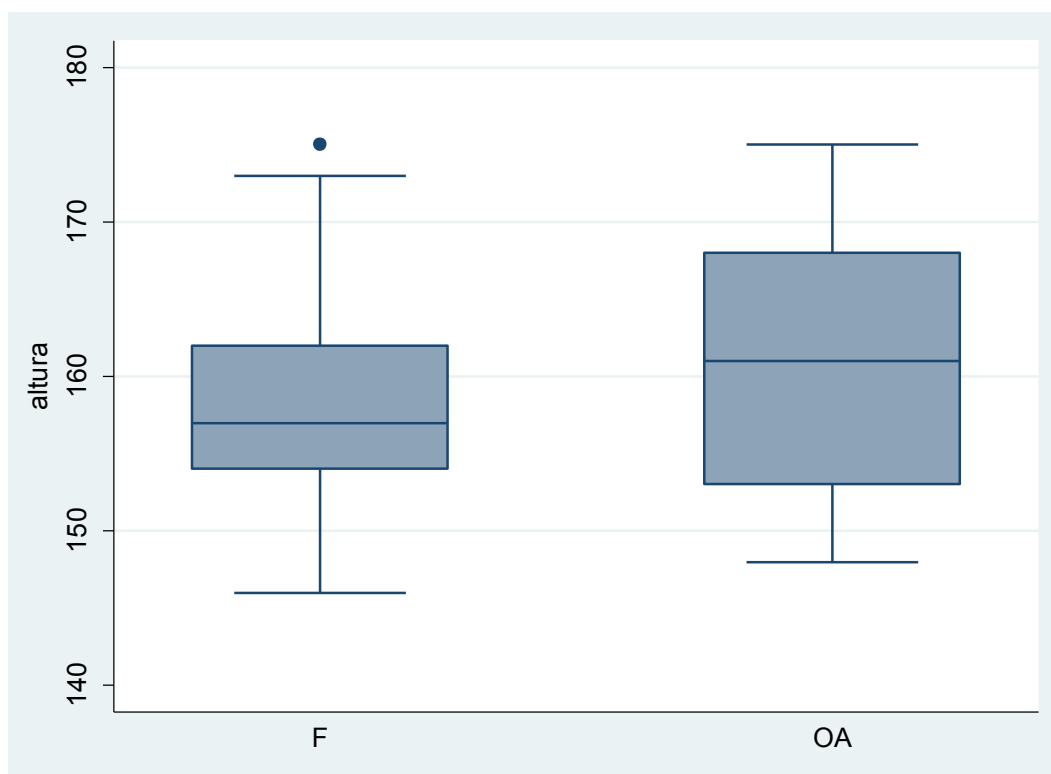
#### 2.1.4. Altura

A normalidade dos grupos amostrais (FEPF e OA) foi testada com o teste Shapiro-Wilk, constatando-se uma distribuição normal. Os resultados obtidos estão expressos na tabela 13 e figura 41.

A média de altura dos dois grupos foi de 158cm (FEPF) e 160cm (OA) sem diferença estatística entre os dois grupos (T Test,  $p=0,23$ ).

Altura	FEPF	OA
Média	158 cm	160 cm
Mediana	157cm	161 cm
Mínima	146 cm	148 cm
Máxima	175 cm	175 cm
Desvio Padrão	6,7 cm	7,8 cm
IC 95%	[156-160] cm	[158-163] cm

**Tabela 13:** Altura. Análise estatística por grupo.



**Figura 41:** Gráfico da distribuição por altura. F- fraturas da extremidade proximal do fêmur. OA – osteoartrose da anca.

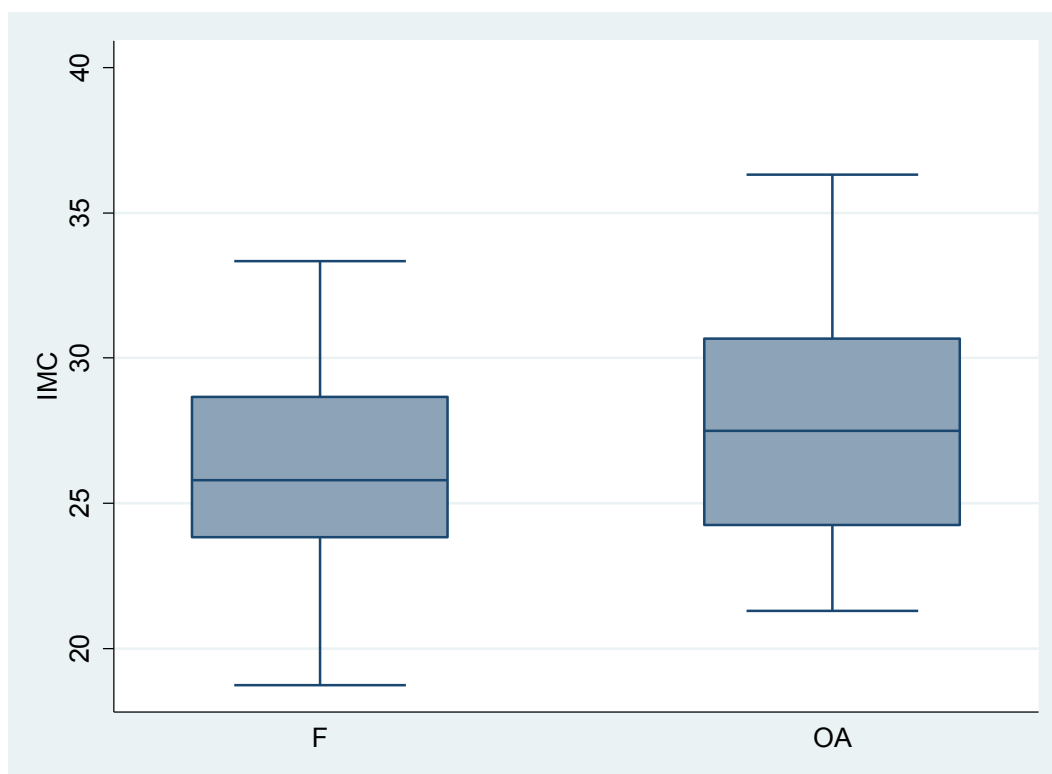
### 2.1.5. Índice de Massa Corporal (IMC)

A normalidade dos grupos amostrais (FEFP e OA) foi testada com o teste Shapiro-Wilk, constatando-se uma distribuição normal. Os resultados obtidos estão expressos na tabela 14 e figura 42.

A média de IMC dos dois grupos foi de 26,1 (FEFP) e 27,7 (OA) sem diferença estatística entre os dois grupos (T Test,  $p=0,053$ ).

IMC	FEFP	OA
Média	26,1	27,7
Mediana	25,8	27,5
Mínima	18,7	21,3
Máxima	33	36,3
Desvio Padrão	3,4	4,1
IC 95%	[25,0-27,1]	[26,4-29,1]

**Tabela 14:** Índice de Massa Corporal. Análise estatística por grupo.



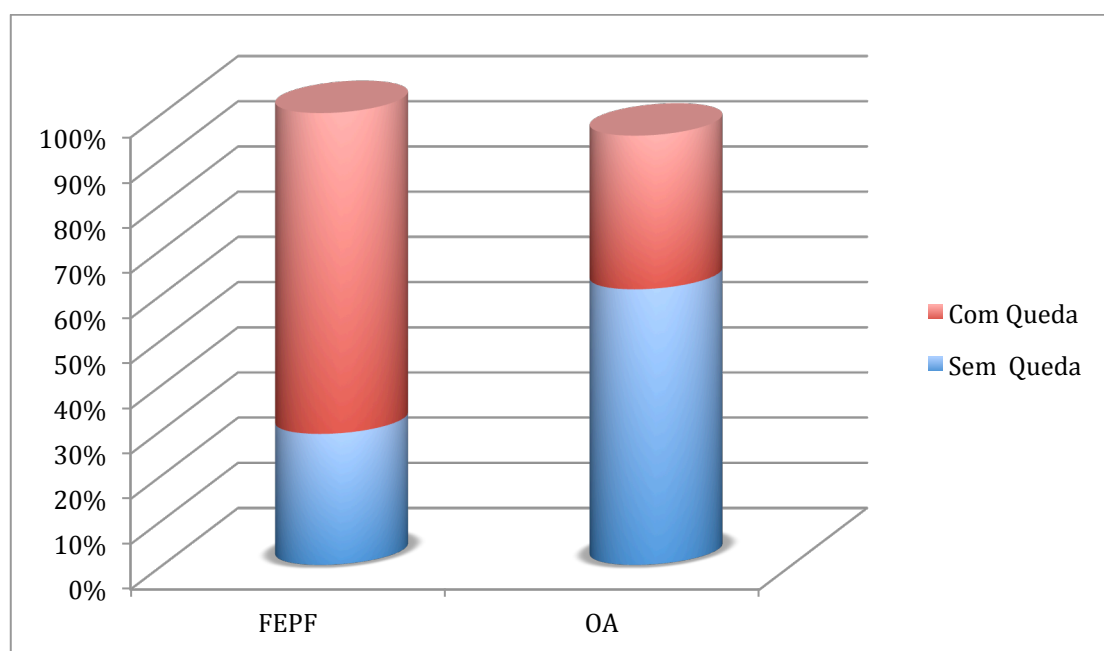
**Figura 42:** Gráfico da distribuição IMC. F- fraturas da extremidade proximal do fêmur. OA – osteoartrite da anca.

### 2.1.6. Número de quedas no último ano

71% dos doentes do grupo das FEPF tiveram quedas no ano que precedeu o evento, face a 39% dos doentes do grupo de controlo (tabela 15 e figura 43), com diferença estatística entre os dois grupos (teste exato de Fisher,  $p=0,006$ )

Quedas último ano	FEPF	OA
Não	12 (29%)	22 (61%)
Sim	29 (71%)	14 (39%)
Total de doentes	41 (100%)	36 (100%)

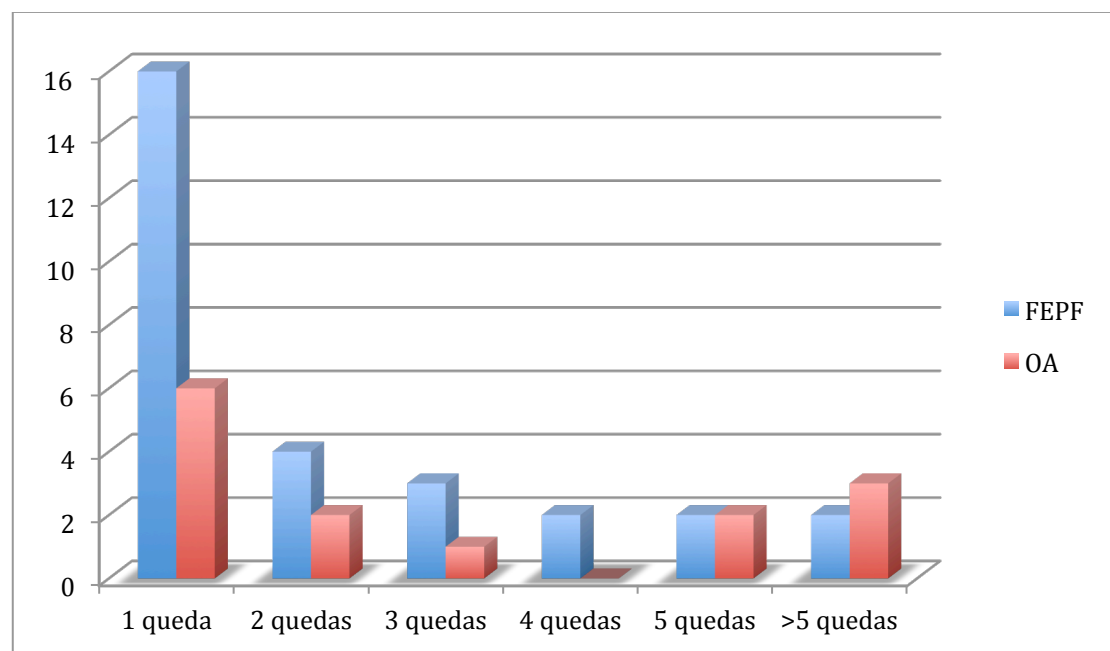
**Tabela 15:** Quedas no último ano, percentagens por grupo.



**Figura 43:** Gráfico da distribuição dos doentes com e sem queda no último ano por grupo.

Comparou-se dentro de cada grupo o género masculino com o género feminino. No grupo das FEPF 71,4% das mulheres tinham sofrido pelo menos uma queda durante o ano anterior à fratura, em comparação com os homens em que só 60% tinham sofrido queda. Apesar desta diferença, não se identificou uma diferença com significado estatístico. No grupo de controlo o número de quedas foi inferior, com 40% das mulheres e 18,2% dos homens a ter pelo menos uma queda durante o último ano.

Nos doentes que tiveram quedas quantificámos o número e o resultado é o exposto na figura 44. Salienta-se que a queda que condicionou o aparecimento da FEPF não foi quantificada nesta análise. Nos doentes com FEPF foram identificados 29 doentes com pelo menos 1 queda no último ano. No grupo controlo (OA) identificaram-se 14 doentes.



**Figura 44:** Doentes avaliados pelo número de quedas que tiveram no último ano e por grupo.

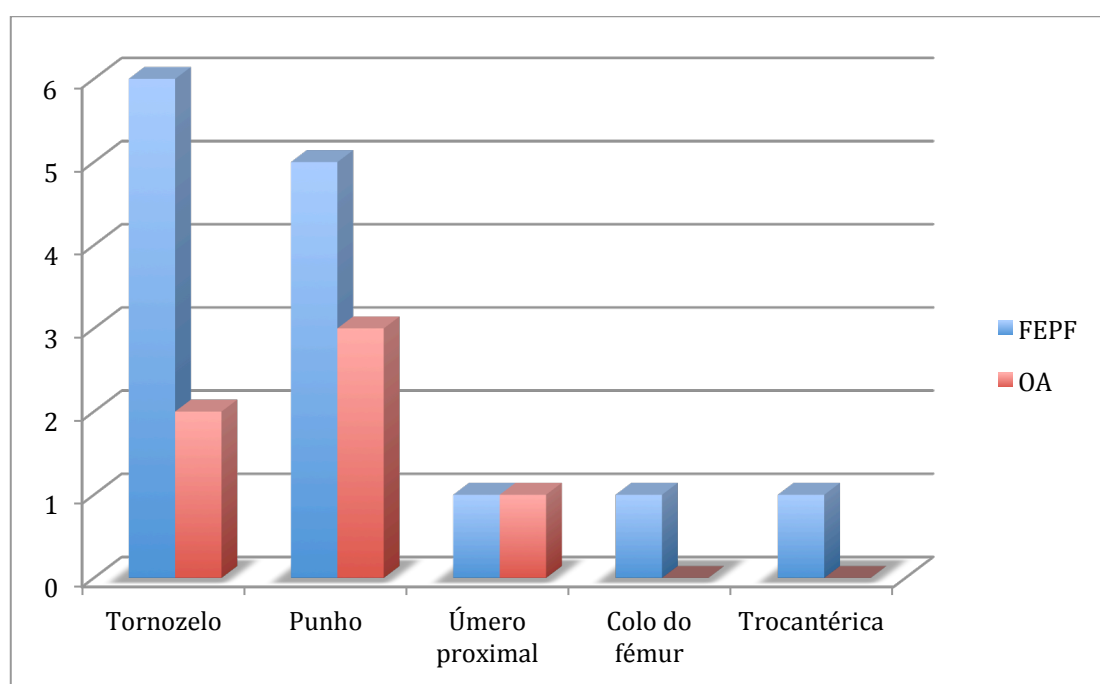


### 2.1.7. Número e tipo de fraturas prévias

No grupo dos doentes com FEFP, treze (37%) já tinham tido anteriormente outra fratura associada à fragilidade óssea, enquanto que no grupo de controlo só cinco (19%) tinham tido previamente uma fratura.

Apesar da tendência para maior prevalência de fraturas prévias nos doentes com FEFP, esta diferença não foi estatisticamente significativa (Teste de Fisher  $p=0,08$ ).

Efetuuou-se a análise do tipo de fraturas por grupo, cujo resultado está explícito no gráfico da figura 45. Dois doentes, um em cada grupo já tinham tido duas fraturas e um no grupo das FEFP já tinha tido três fraturas.

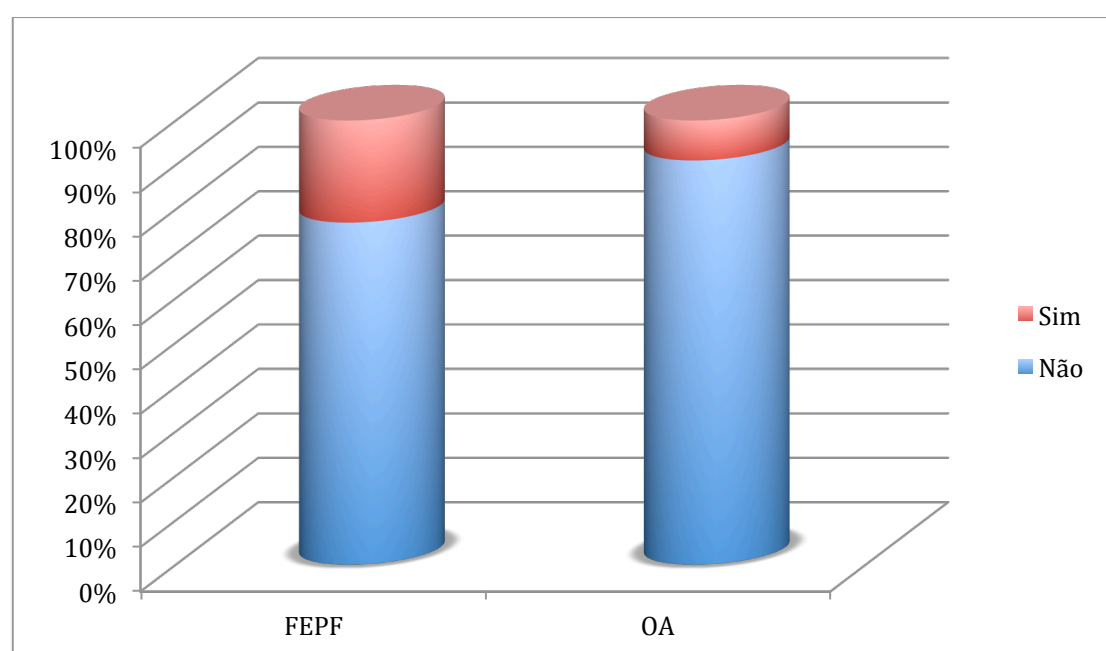


**Figura 45:** Gráfico. Fraturas prévias. Distribuição por grupo.

### 2.1.8. História de FEPP nos pais

Identificaram-se 12 doentes com história de FEPP nos pais, 9 no grupo das FEPP e 3 no grupo OA. 9% dos doentes com OA tinham antecedentes de FEPP nos pais versus 22,5% nos doentes com FEPP (figura 46).

O resultado obtido a partir do teste  $\chi^2$ , mostra que os dois grupos em estudo são independentes da história de FEPP nos pais (valor p do teste exato de Fisher de 0.161).



**Figura 46:** Gráfico. História de FEPP nos pais. Distribuição por grupo.

### 2.1.9. Avaliação do risco de fratura pelo FRAX – probabilidade de fratura a 10 anos

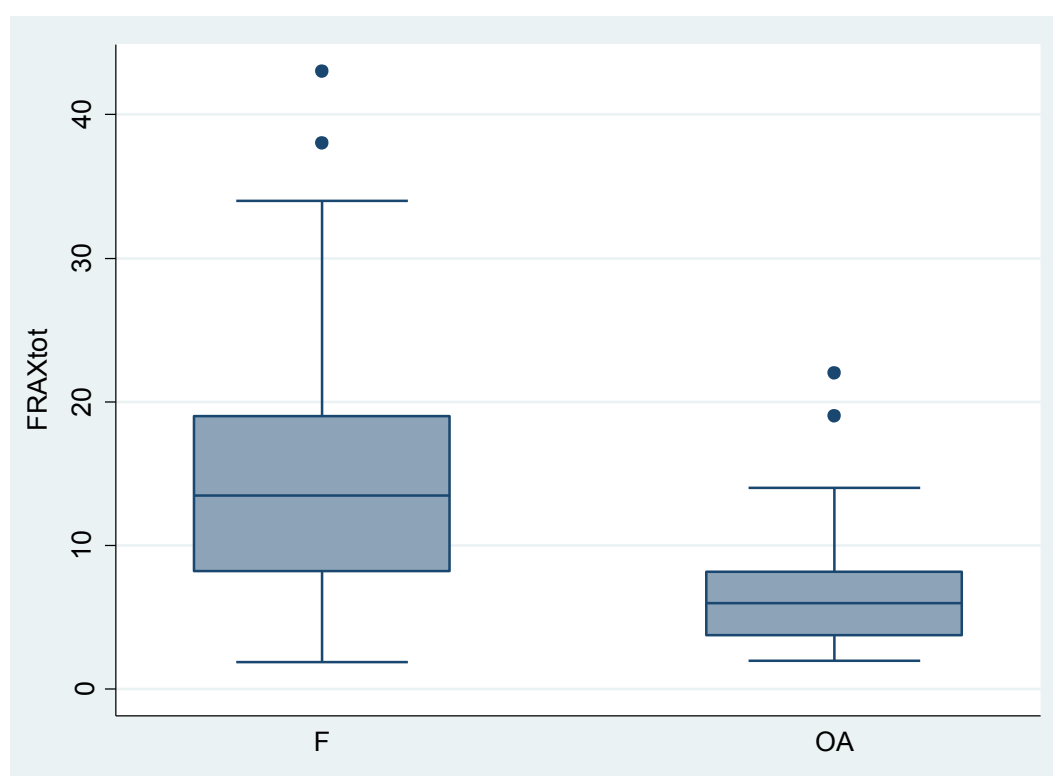
A pontuação do frax para risco de fratura osteoporótica global e para risco de FEPP foi superior no grupo das FEPP (Teste Mann-Whitney  $p < 0,001$ ).

### 2.1.9.1. Risco de fratura major

Na tabela 16 e na figura 47 estão expressos os resultados obtidos em relação ao risco de fratura major em % referentes à probabilidade de fratura a 10 anos.

Risco de Fratura Major	Grupo A - FEPF	Grupo B - OA
Média	14,9 %	7,2 %
Mediana	13,5 %	6,0 %
Mínima	1,9 %	2,0 %
Máxima	43 %	22 %
Desvio Padrão	9,0 %	4,5 %
IC 95%	[12,0-17,7] %	[5,7-8,7] %

**Tabela 16:** Risco de fratura major. Probabilidade em % de fratura a 10 anos. Análise estatística por grupo.



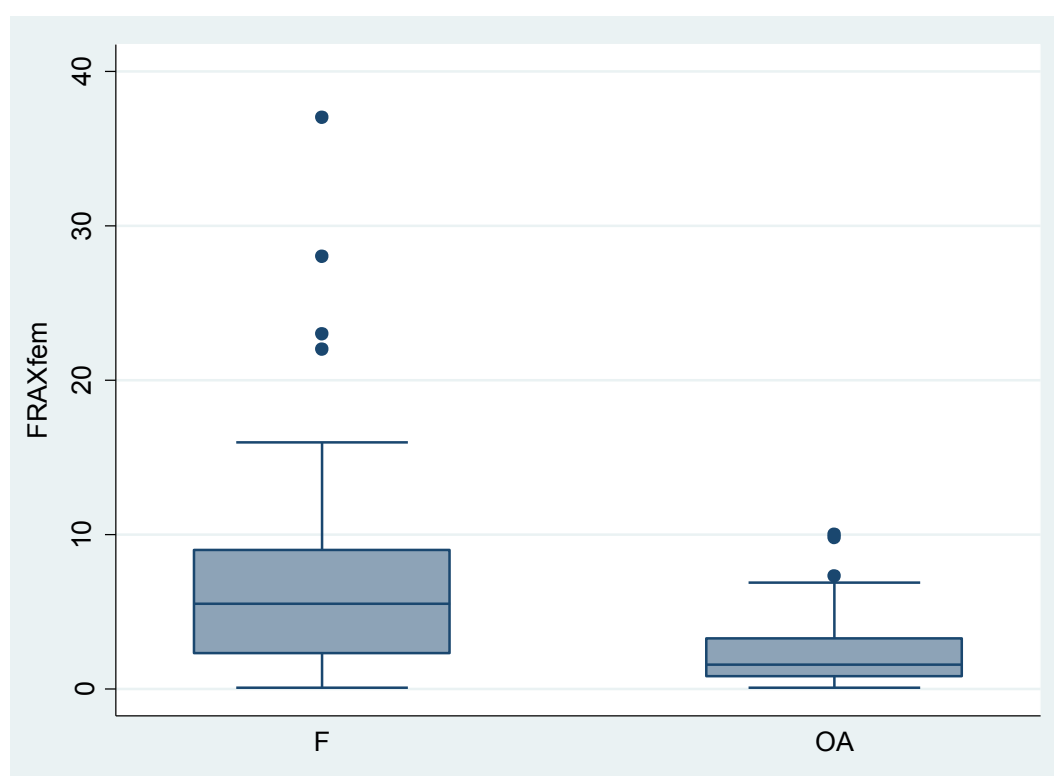
**Figura 47:** Gráfico do risco de fratura major. Probabilidade em % de fratura a 10 anos. F – Fraturas da extremidade proximal fêmur. OA – Osteoartrose da anca.

### 2.1.9.2. Risco de FEFP

Na tabela 17 e na figura 48 estão expressos os resultados referentes ao risco de FEFP- probabilidade de fratura a 10 anos em percentagem.

Risco FEFP	Grupo A - FEFP	Grupo B - OA
Média	7,6 %	2,6 %
Mediana	5,6 %	1,6 %
Mínima	0,1 %	0,1 %
Máxima	37 %	10 %
Desvio Padrão	7,6%	2,5 %
IC 95%	[5,2-10,0] %	[1,8-3,5] %

**Tabela 17:** Risco de FEFP. Probabilidade em % de fratura a 10 anos. Análise estatística por grupo.



**Figura 48:** Gráfico do risco de FEFP. Probabilidade em % de fratura a 10 anos. F- fratura da extremidade proximal do fêmur. OA- osteoartrose da anca.

### 2.1.10. Hábitos medicamentosos

Relativamente ao consumo de medicamentos, foi testada independência de cada fármaco relativamente aos dois grupos em estudo. No entanto, o teste  $\chi^2$  de Fisher, não permitiu identificar nenhuma associação entre oito das variáveis (medicamentos com ação sobre o osso  $p = 0.481$ ; antiagregantes  $p = 0.305$ ; anticoagulantes  $p = 0.394$  ; anti-hipertensivos  $p = 0.491$  ; antiarrítmicos  $p = 0.488$ ; anti-DM2  $p = 0.130$ ; ansiolíticos/sedativos/hipnóticos/  $p = 0.250$  e outros  $p = 0.56$  ), mas permitiu identificar em duas variáveis cardiotónicos/vasodilatadores  $p = 0.026$  e antidepressivos  $p = 0.040$ .

#### 2.1.10.1. Medicamentos que atuam no osso e metabolismo do cálcio (vitamina D, cálcio, bifosfonatos, calcitonina e outros)

Os resultados obtidos estão expressos na tabela 18.

Medicamentos ação osso	FEPF	OA	Total
Não	45 (90%)	35 (87,5%)	80 (88,89%)
Sim	5 (10%)	5 (12,5%)	10 (11,11%)
Total Doentes	50	40	90

**Tabela 18:** Hábitos medicamentosos. Medicamentos com ação sobre o osso, percentagens por grupo.

Sem diferença estatística entre o grupo das FEPF e grupo controlo (teste exato de Fisher,  $p=0,481$ ).

### 2.1.10.2. Anticoagulante e antitrombóticos

#### 2.1.10.2.1. Antiagregantes plaquetários

Os resultados obtidos estão expressos na tabela 19

<b>Antiagregantes plaquetários</b>	<b>FEPF</b>	<b>OA</b>	<b>Total</b>
<b>Não</b>	<b>42 (84%)</b>	<b>36 (90%)</b>	<b>78 (86,67%)</b>
<b>Sim</b>	<b>8(16%)</b>	<b>4 (10%)</b>	<b>12 (13,33%)</b>
<b>Total Doentes</b>	<b>50</b>	<b>40</b>	<b>90</b>

**Tabela 19:** Hábitos medicamentosos. Antiagregantes plaquetários, percentagens por grupo.

Sem diferença estatística entre o grupo das FEPF e grupo controlo (teste exato de Fisher,  $p=0,305$ ).

#### 2.1.10.2.2. Anticoagulantes

Os resultados obtidos estão expressos na tabela 20.

<b>Anticoagulante</b>	<b>FEPF</b>	<b>OA</b>	<b>Total</b>
<b>Não</b>	<b>48 (96%)</b>	<b>37 (92,5%)</b>	<b>85 (94,44%)</b>
<b>Sim</b>	<b>2(4%)</b>	<b>3 (7,5%)</b>	<b>5 (5,56%)</b>
<b>Total Doentes</b>	<b>50</b>	<b>40</b>	<b>90</b>

**Tabela 20:** Hábitos medicamentosos. Anticoagulantes, percentagens por grupo.

Sem diferença estatística entre o grupo das FEPF e grupo controlo (teste exato de Fisher,  $p=0,394$ ).

### 2.1.10.3. Aparelho cardiovascular

#### 2.1.10.3.1. Anti-hipertensores

Os resultados obtidos estão expressos na tabela 21.

Anti-hipertensores	FEPF	OA	Total
Não	15 (30%)	11 (27,5%)	26 (28,89%)
Sim	35(70%)	29 (72,5%)	64 (71,11%)
Total Doentes	50	40	90

**Tabela 21:** Hábitos medicamentosos. Anti-hipertensores, percentagens por grupo.

Sem diferença estatística entre o grupo das FEPF e grupo controlo (teste exato de Fisher,  $p=0,491$ ).

#### 2.1.10.3.2. Antiarrítmicos

Os resultados obtidos estão expressos na tabela 22.

Antiarrítmicos	FEPF	OA	Total
Não	45 (90%)	37 (92,5%)	82 (91,11%)
Sim	5(10%)	3 (7,5%)	8 (8,89%)
Total Doentes	50	40	90

**Tabela 22:** Hábitos medicamentosos. Antiarrítmicos, percentagens por grupo.

Sem diferença estatística entre o grupo das FEPF e grupo controlo (teste exato de Fisher,  $p=0,488$ ).

#### 2.1.10.3.3. Cardiotónicos e Vasodilatadores

Os resultados obtidos estão expressos na tabela 23.

<b>Cardiotónicos e Vasodilatadores</b>	<b>FEPF</b>	<b>OA</b>	<b>Total</b>
<b>Não</b>	<b>44 (88%)</b>	<b>40 (100%)</b>	<b>84 (93,3%)</b>
<b>Sim</b>	<b>6(12%)</b>	<b>0 (0%)</b>	<b>6 (6,7%)</b>
<b>Total Doentes</b>	<b>50</b>	<b>40</b>	<b>90</b>

**Tabela 23:** Hábitos medicamentosos. Cardiotónicos e vasodilatadores,

Com diferença estatística entre o grupo das FEPF e grupo controlo (teste exato de Fisher,  $p=0,026$ ), com mais doentes a fazer vasodilatadores e cardiotónicos no grupo FEPF.

#### 2.1.10.4. Antidiabéticos orais

Os resultados obtidos estão expressos na tabela 24.

<b>Antidiabéticos orais</b>	<b>FEPF</b>	<b>OA</b>	<b>Total</b>
<b>Não</b>	<b>35 (70%)</b>	<b>33 (82,5%)</b>	<b>68 (75,56%)</b>
<b>Sim</b>	<b>15(30%)</b>	<b>7 (17,5%)</b>	<b>22 (24,44%)</b>
<b>Total Doentes</b>	<b>50</b>	<b>40</b>	<b>90</b>

**Tabela 24:** Hábitos medicamentosos. Antidiabéticos orais, percentagens por grupo.

Sem diferença estatística entre o grupo das FEPF e grupo controlo (teste exato de Fisher,  $p=0,130$ ).



#### 2.1.10.5. Antidepressivos

Os resultados obtidos estão expressos na tabela 25.

<b>Antidepressivos</b>	<b>FEPF</b>	<b>OA</b>	<b>Total</b>
<b>Não</b>	<b>35 (70%)</b>	<b>35 (87,5%)</b>	<b>70 (77,78%)</b>
<b>Sim</b>	<b>15(30%)</b>	<b>5 (12,5%)</b>	<b>20 (22,22%)</b>
<b>Total Doentes</b>	<b>50</b>	<b>40</b>	<b>90</b>

**Tabela 25:** Hábitos medicamentosos. Antidepressivos, percentagens por grupo.

Com diferença estatística entre o grupo das FEPF e grupo controlo (teste exato de Fisher,  $p=0,040$ ), com mais doentes a fazer antidepressivos no grupo FEPF.

#### 2.1.10.6. Ansiolíticos/ sedativos/hipnóticos

Os resultados obtidos estão expressos na tabela 26.

<b>Ansiolíticos/sedativos e hipnóticos</b>	<b>FEPF</b>	<b>OA</b>	<b>Total</b>
<b>Não</b>	<b>35 (70%)</b>	<b>35 (87,5%)</b>	<b>70 (77,78%)</b>
<b>Sim</b>	<b>15(30%)</b>	<b>5 (12,5%)</b>	<b>20 (22,22%)</b>
<b>Total Doentes</b>	<b>50</b>	<b>40</b>	<b>90</b>

**Tabela 26:** Hábitos medicamentosos. Ansiolíticos, sedativos e hipnóticos, percentagens por grupo.

Embora se verifique uma tendência para um maior utilização deste tipo de medicamentos pelo grupo das FEPF face ao grupo de controlo, não há diferença estatística entre os dois grupos (teste exato de Fisher,  $p=0,092$ ).

#### 2.1.10.7. Outros

Os resultados obtidos estão expressos na tabela 27.

<b>Outros</b>	<b>FEPF</b>	<b>OA</b>	<b>Total</b>
<b>Não</b>	<b>10 (22,2%)</b>	<b>5 (14,7%)</b>	<b>15 (18,99%)</b>
<b>Sim</b>	<b>35 (77,7%)</b>	<b>29 (85,3%)</b>	<b>64 (81,01%)</b>
<b>Total Doentes</b>	<b>45</b>	<b>34</b>	<b>79</b>

**Tabela 27:** Hábitos medicamentosos. Outros medicamentos, percentagens por grupo.

Sem diferença estatística entre o grupo das FEPF e o grupo de controlo (teste exato de Fisher,  $p=0,564$ ).

#### 2.1.11. Hábitos tabágicos

Os resultados obtidos estão expressos na tabela 28.

<b>Hábitos tabágicos</b>	<b>FEPF</b>	<b>OA</b>	<b>Total</b>
<b>Não</b>	<b>45 (90%)</b>	<b>36 (90%)</b>	<b>81 (90%)</b>
<b>Sim</b>	<b>5 (10%)</b>	<b>4 (10%)</b>	<b>10 (10%)</b>
<b>Total Doentes</b>	<b>50</b>	<b>40</b>	<b>90</b>

**Tabela 28:** Hábitos tabágicos, percentagens por grupo.

Sem diferença estatística entre o grupo das FEPF e grupo de controlo (teste exato de Fisher,  $p= 1,0$ ). Os fumadores constituíam 10% dos doentes em cada grupo de estudo. A análise dos fumadores por género permitiu verificar que 22,7% dos homens incluídos no estudo eram fumadores e só 5,9% das mulheres fumavam.

### 2.1.12. Hábitos alcoólicos

Os resultados obtidos estão expressos na tabela 29.

Hábitos alcoólicos	FEPF	OA	Total
Não	44 (90%)	33 (82,5%)	77 (77,78%)
Sim	6(10%)	7 (17,5%)	13 (22,22%)
Total Doentes	50	40	90

**Tabela 29:** Hábitos alcoólicos, percentagens por grupo.

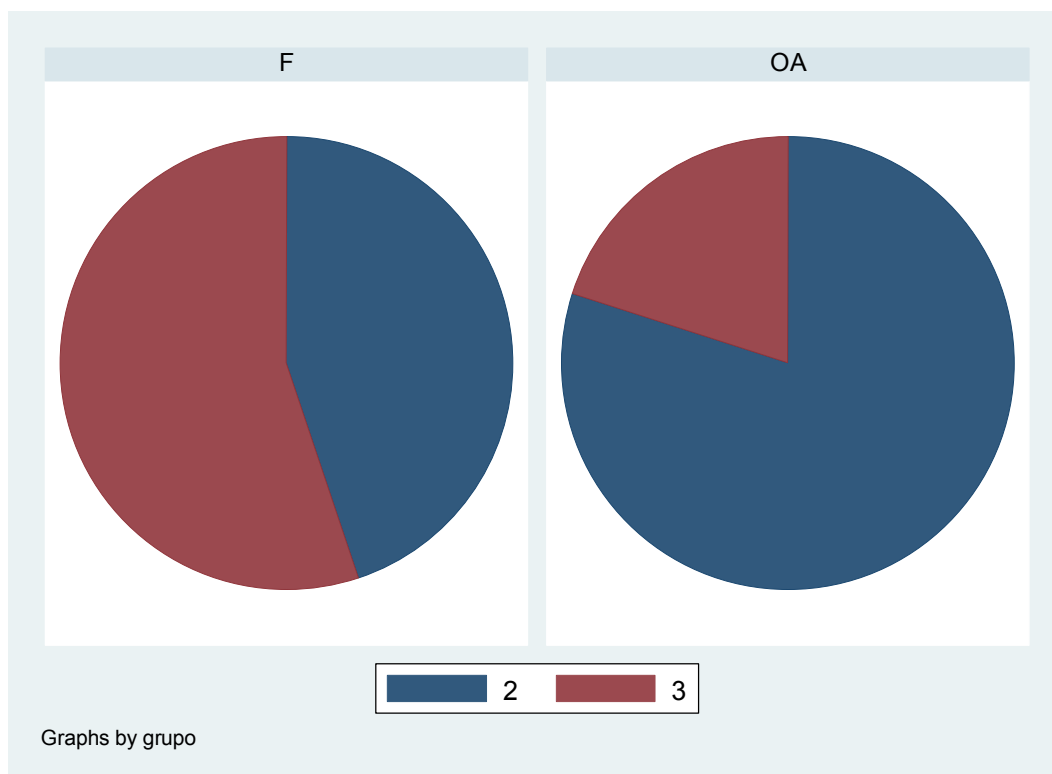
Sem diferença estatística entre o grupo das FEPF e o grupo de controlo (teste exato de Fisher,  $p=0,330$ ). Os doentes com hábitos alcoólicos constituíam 10% dos doentes do grupo das FEPF e 17,5% dos doentes do grupo de controlo. A análise por género revelou que 50% dos doentes com hábitos alcoólicos eram homens e 50% eram mulheres.

### 2.1.13. Escala ASA

Existe uma diferença com significado estatístico entre o grupo das FEPF e o grupo de controlo (Mann-Whitney,  $p=0,008$ ), com o grupo de estudo (tabela 30) a ter uma maior proporção de doentes no nível 3 da escala ASA (Figura 49).

ASA	1	2	3	Total
FEPF	0	22 (44%)	28 (56%)	50 (100%)
OA	0	32 (80%)	8 (20%)	40 (100%)
Total Doentes	0	54	36	90

**Tabela 30:** Escala ASA, percentagens por grupo.



**Figura 49:** Escala ASA. Gráfico da distribuição dos valores 2 e 3 por grupo. F –Fraturas da extremidade proximal fêmur. OA – Osteoartrose da anca.

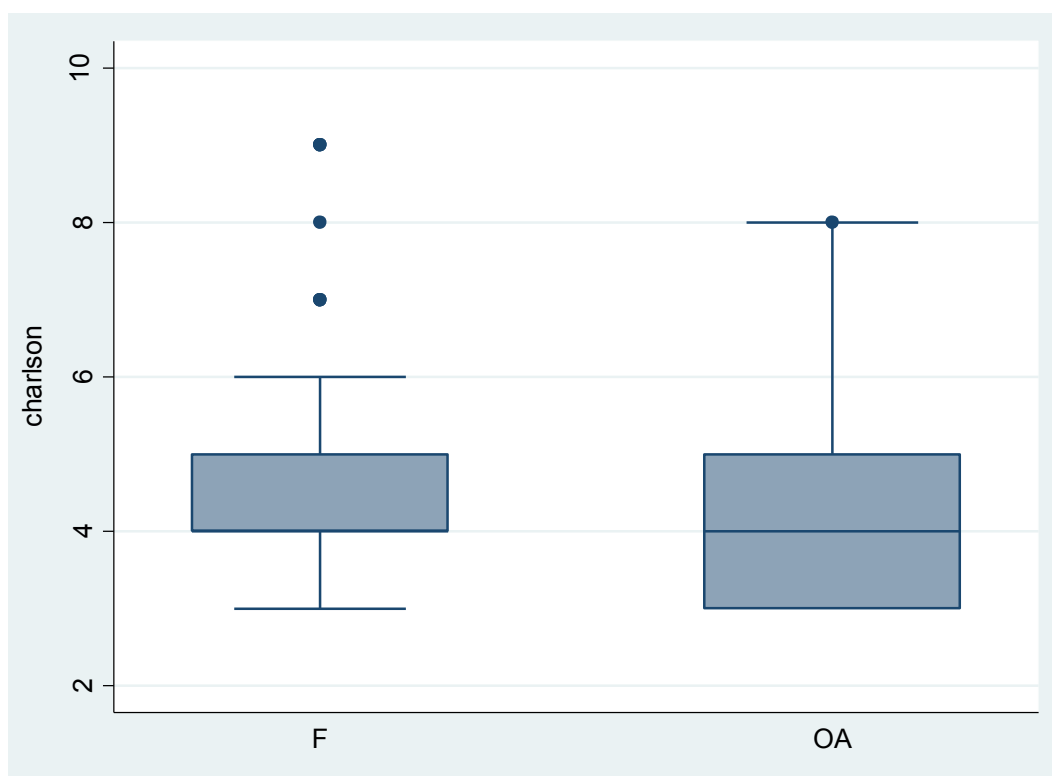
Por outro lado, para testar a independência condicional relativamente ao género, realizou-se o teste de Cochran-Mantel-Haenszel, o qual com um valor  $p$  de 0.4028, não permite rejeitar a hipótese de independência, ou seja, não existe associação entre os grupos de estudo e os graus da escala ASA condicionalmente ao género.

Considerando apenas o grupo das FEFP, não se verifica diferenças estatísticas entre o tipo de fratura e a escala ASA (Mann-Whitney,  $p= 0,675$ ).

#### 2.1.14. Escala de Charlson

##### 2.1.14.1. Índice

Os resultados estão expressos no gráfico da figura 50. Não existe uma diferença com significado estatístico entre o grupo das FEFP e o grupo controlo (Mann-Whitney,  $p=0,1170$ ).



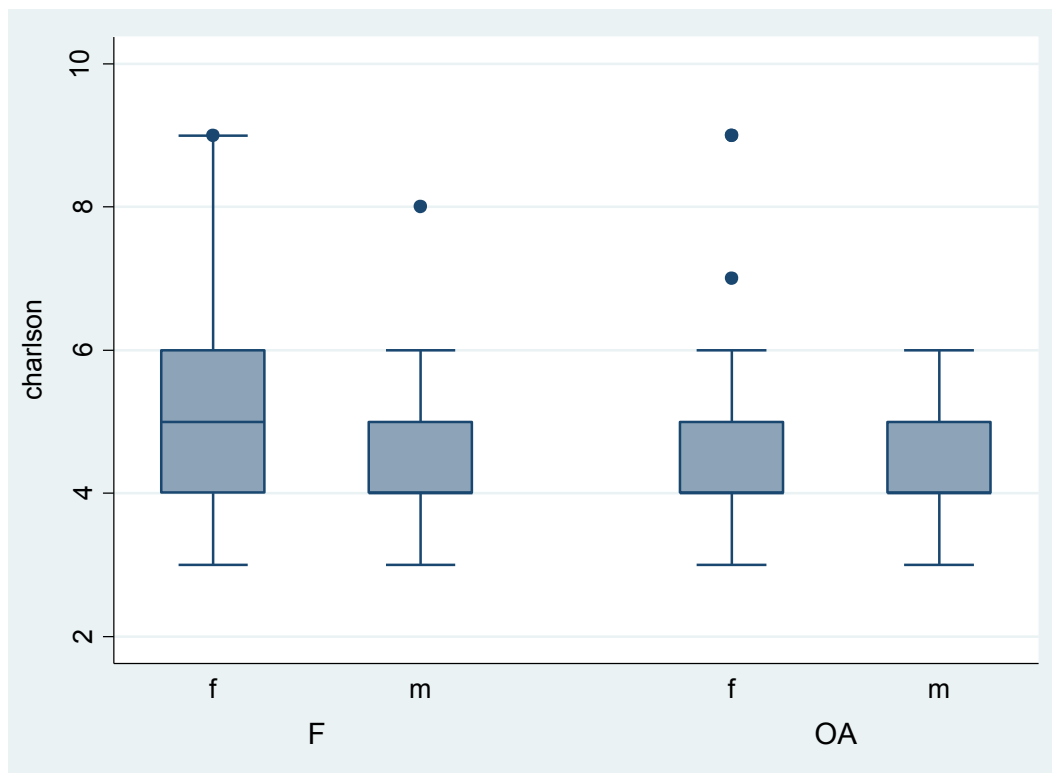
**Figura 50:** Gráfico dos valores do índice de Charlson por grupo. F- fraturas da extremidade proximal do fêmur. OA- osteoartrose da anca.

O número de comorbilidades nos doentes estudados está expresso na tabela 31.

Nº comorbilidades por doente	0	1	2	3	4	5	Total
<b>FEPF</b>	25 (50%)	13 (26%)	4 (8%)	4 (8%)	1 (2%)	3 (6%)	50 (100%)
<b>OA</b>	24 (60%)	9 (22,5%)	4 (10%)	2 (5%)	0	1 (2,5%)	40 (100%)
<b>Total de doentes</b>	49	22	8	6	1	4	90

**Tabela 31 :** Número de comorbilidades, percentagens por grupo.

Foi ainda realizada uma análise por género no grupo das FEPF (figura 51). Também aqui não se observou uma diferença com significado estatístico entre as mulheres e homens (Mann-Whitney  $p=0,3174$ ). A mesma análise foi realizada para os doentes do grupo controlo (OA) com o mesmo resultado (figura 51).



**Figura 51:** Gráfico dos valores do índice de Charlson por grupo e género.

#### 2.1.14.2. Sobrevivência aos 10 anos

O teste de Shapiro-Wilk mostrou que a sobrevivência aos 10 anos tem uma distribuição aproximadamente normal nas duas amostras em estudo (valor  $p$  de 0.0418 e 0.04622), embora no grupo com fratura o valor  $p$  esteja um pouco abaixo do  $\alpha$  considerado (os coeficientes evidenciam alguns desvios na assimetria). O teste  $t$ -Student, para variâncias iguais, considerando um teste bilateral, indica que a média do índice de sobrevivência é idêntico entre grupos (valor  $p$  igual a 0.1614). São obtidos resultados semelhantes mediante aplicação do teste de Wilcoxon-Mann-Whitney cujo valor  $p$  é 0.1170.

A análise estratificada por género, permite concluir que a média de sobrevivência aos 10 anos não é diferente entre doentes do sexo feminino ( $p = 0.6592$ ), mas difere nos doentes do sexo masculino ( $p=0.0478$ ), com valores de sobrevida mais elevados no grupo da OA.

Excluindo as fraturas subtrocantéricas (dimensão reduzida) a comparação entre grupos foi realizada recorrendo ao teste t-Student (amostras normais e homocedásticas). Segundo este método não existem diferenças estatísticas entre as médias da sobrevivência a 10 anos e o tipo de fratura (valor  $p=0.7375$ ).

### 2.1.15. Escala de Parker e Palmer

A análise da pontuação da escala de Parker e Palmer nos doentes estudados está expressa na tabela 32. Considerando a assimetria e o enviesamento acentuado da escala de Parker e Palmer, as comparações entre grupos foram realizadas recorrendo ao teste não paramétrico de Wilcoxon-Mann-Whitney. Segundo este teste, não existem evidências estatísticas suficientes para considerar que as medianas da escala de Parker e Palmer são diferentes entre os dois grupos de estudo ( $p=0,0753$ ).

<b>Escala Parker &amp;Palmer</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>9</b>	<b>Total doentes</b>
<b>FEFP</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>0</b>	<b>5</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>24</b>	<b>40</b>
<b>OA</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>6</b>	<b>10</b>	<b>4</b>	<b>3</b>	<b>12</b>	<b>37</b>
<b>Total Doentes</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>4</b>	<b>6</b>	<b>15</b>	<b>6</b>	<b>6</b>	<b>36</b>	<b>77</b>

**Tabela 32:** Escala de Parker e Palmer, distribuição por valor e grupo.

Considerando a violação do pressuposto da normalidade, a associação entre a força de preensão e a escala de Parker e Palmer foi efetuada mediante a aplicação do coeficiente de Spearman. O valor do teste ( $p= 0.5864$ ) não permite rejeitar a hipótese de que as duas variáveis sejam independentes.

### 2.1.16. Escala de Katz

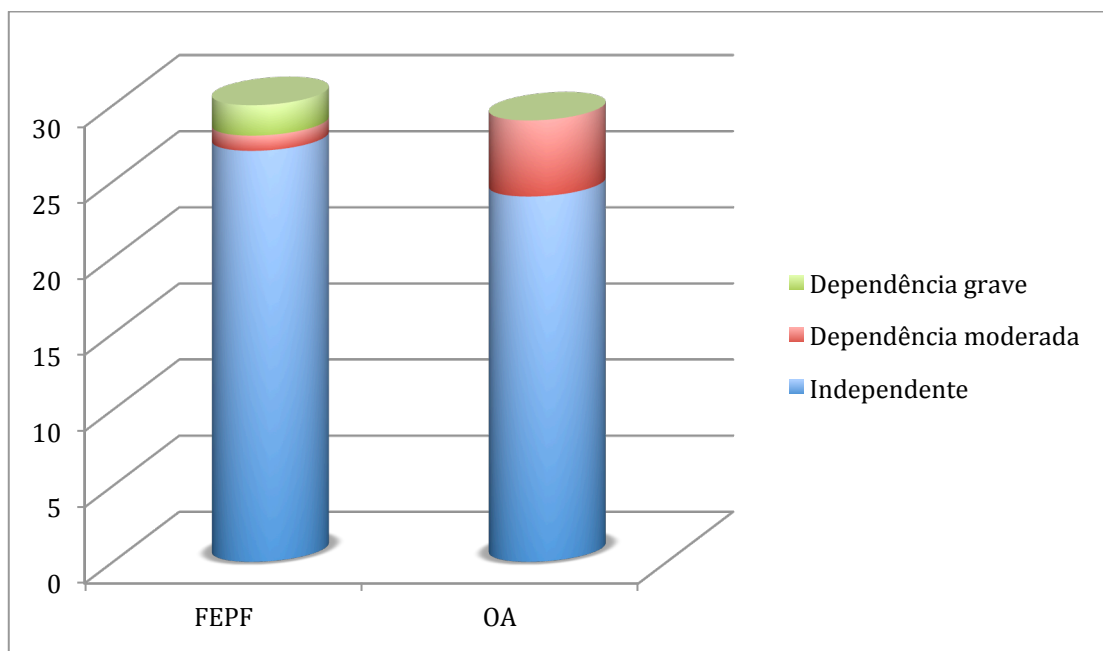
Não se identificaram diferenças com significado estatístico entre os dois grupos (Pearson,  $p=0,243$ )

Valor da Escala de Katz	FEPP	OA	Total
0	1	0	1
1	1	0	1
2	0	0	0
3	2	0	2
4	1	5	6
5	10	9	19
6	27	24	51
Total Doentes	42	38	80

**Tabela 33:** Escala de Katz, distribuição por valor e grupo.

Tendo em consideração que a soma das pontuações permite classificar o doente em função da intensidade da sua dependência (Anexo 5) em independente (6 pontos), dependência moderada (4 pontos) ou dependência grave ( $\leq 2$  pontos), a distribuição dos doentes nos dois grupos está expressa no gráfico da figura 52.





**Figura 52:** Gráfico da distribuição do nível de dependência por grupo (escala de Katz).

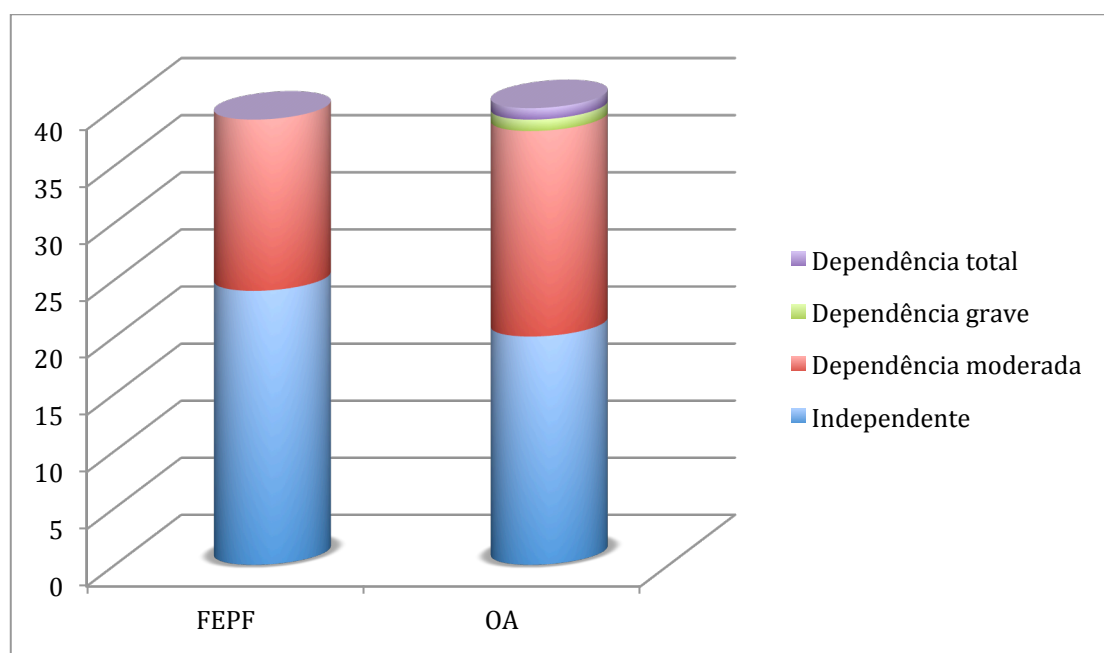
#### 2.1.17. Escala de Barthel

Os resultados da pontuação estão expressos na tabela 34. Não se identificaram diferenças com significado estatístico entre os dois grupos (Pearson,  $p=0,480$ ).

Valor da Escala de Barthel	FEPP	OA	Total
7	0	1	1
12	0	1	1
14	1	0	1
16	0	1	1
17	2	4	6
18	2	5	7
19	10	8	18
20	24	20	44
<b>Total Doentes</b>	<b>39</b>	<b>40</b>	<b>79</b>

**Tabela 34:** Escala de Barthel, distribuição por valor e grupo.

É possível categorizar o grau de dependência (Anexo 6) em função do valor em dependência total - pontuação  $\leq 8$ ; dependência grave - pontuação entre 9-12; dependência moderada - pontuação 13-19; Independente - pontuação 20. O resultado segundo esta classificação é demonstrado na figura 53.



**Figura 53:** Gráfico da distribuição do nível de dependência por grupo (escala de Barthel).

### 2.1.18. DEXA

A avaliação por DEXA foi realizada ao nível da coluna lombar, extremidade proximal do fêmur e punho. Ao nível lombar os valores analisados são o T score e o Z score. Ao nível da extremidade proximal do fêmur foi avaliada a DMO colo fêmur, a DMO trocantérica, o T score colo, T score trocantérico, T score Total, o Z score do colo, o Z score trocantérico e o Z total. Ao nível do punho analisámos o T e o Z score.

Na tabela 35 encontram-se os valores médios de todas as variáveis atrás referidas para o grupo de estudo e grupo de controlo.

DEXA	FEPF	OA
T lombar	-1,3	-1,097
Z lombar	0,46	0,567
T colo fémur	-1,823	-1,766
T trocantérico	-1,263	-1,165
T Total (colo e trocantérico)	-1,543	-1,385
DMO colo fémur	0,771 gr/cm <sup>2</sup>	0,773
DMO trocantérico	0,659 gr/cm <sup>2</sup>	0,681
DMO total	0,814 gr/cm <sup>2</sup>	0,833
T punho	-2,072	-1,905
Z punho	0,068	0,197

**Tabela 35:** DEXA. Análise dos valores médios por grupo.

Variável	Teste	valor p
T Score Coluna Lombar	t –Student	0,0001
Z Score Coluna Lombar	Wilcoxon-Mann-Whitney	0,0094
DMO Trocantérico do Fémur	Wilcoxon-Mann-Whitney	<0,00001
DMO Colo do Fémur	t –Student	<0,00001
DMO Total	t –Student	<0,00001
T Score Trocantérico do Fémur	t –Student	<0,00001
T Score Colo do Fémur	Wilcoxon-Mann-Whitney	0,0004
T Score Fémur total	Wilcoxon-Mann-Whitney	0,0004
Z Score Trocantérico do Fémur	t –Student	<0,00001
Z Score Colo Fémur	t –Student	0,0022
Z Score Fémur total	t –Student	<0,00001
T Score Punho	t –Student	0,0061
Z Score Punho	t –Student	0,0292

**Tabela 36:** Valores da análise por DEXA, testes estatísticos e valores de p referentes à diferença entre os grupos.

A comparação da medida de tendência central (média ou mediana) foi realizada pela aplicação do teste t-Student ou do teste de Wilcoxon-Mann-Whitney, consoante se verificavam ou não cumpridos o pressuposto da normalidade. A tabela 36 resume os resultados obtidos e permite concluir que em todas as variáveis analisadas existe diferenças estatísticas na média ou mediana entre os dois grupos analisados.

Comparou-se os valores de T com o objetivo de identificar uma correlação entre o T lombar, T colo, T trocantérico, T fémur total e T punho. Com exceção do T colo com o T do punho em todos os restantes foi identificada correlação (Tabela 37).

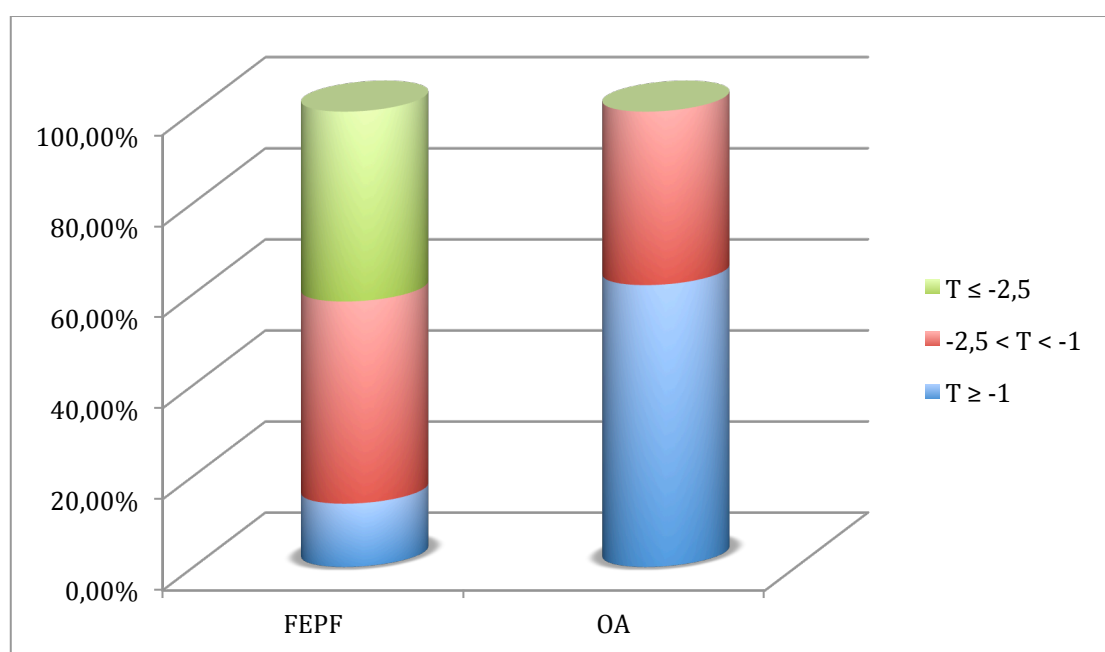
<b>Coefficiente de Spearman valor p</b>	<b>T Trocanterico</b>	<b>T Colo</b>	<b>T Femur Total</b>	<b>T Score Punho</b>
T Lombar	rho=0,6154 p<0,00001	rho=0,4274 p=0,0010	rho=0,5918 p<0,00001	rho=0,6404 p<0,00001
T Trocanterico	-	rho=0,7939 p<0,00001	rho=0,8011 p<0,00001	rho=0,4438 p=0,0097
T Colo	-	-	rho=0,7712 p<0,00001	rho=0,4438 p=0,1634
T Femur Total	-	-		rho=0,5218 p=0,0022
T Score Punho	-	-	-	-

**Tabela 37:** Coeficiente de Sperman entre T lombar, trocantérico, do colo, fémur total e punho.

Utilizaram-se os critérios da OMS para a definição de osteopenia ( $-2,5 < T < -1$ ) e osteoporose ( $T \leq -2,5$ ) e compararam-se os dois grupos em relação ao valor de T Total (colo e trocânter) (Tabela 38 e figura 54).

Valor T total (colo e trocânter)	FEFP	OA
$T \geq -1$	13,9%	61,9%
$-2,5 < T < -1$	44,4%	38,1%
$T \leq -2,5$	41,7%	0%

**Tabela 38:** Distribuição dos doentes por grupo em função dos critérios da OMS para osteopenia e osteoporose.



**Figura 54:** Percentagens de doentes em cada grupo segundo os critérios da OMS para os valores obtidos por DEXA.

Foi avaliado o valor de DMO do colo entre os doentes com fratura do colo do fêmur versus fratura trocantérica. Verificando-se a normalidade e homocedasticidade entre os dois grupos (fratura do colo *versus* trocantérica), o teste t-Student permite concluir que não existem diferenças significativas entre as médias do DMO do colo do grupo com fratura do colo e do grupo com fratura trocantérica. Por outro lado, a comparação entre os dois tipos de fraturas relativamente ao DMO trocantérico foi efetuada pela alternativa não paramétrica

(violação da normalidade). O teste de Wilcoxon-Mann-Whitney não permite rejeitar a hipótese de que as medianas diferem entre si.

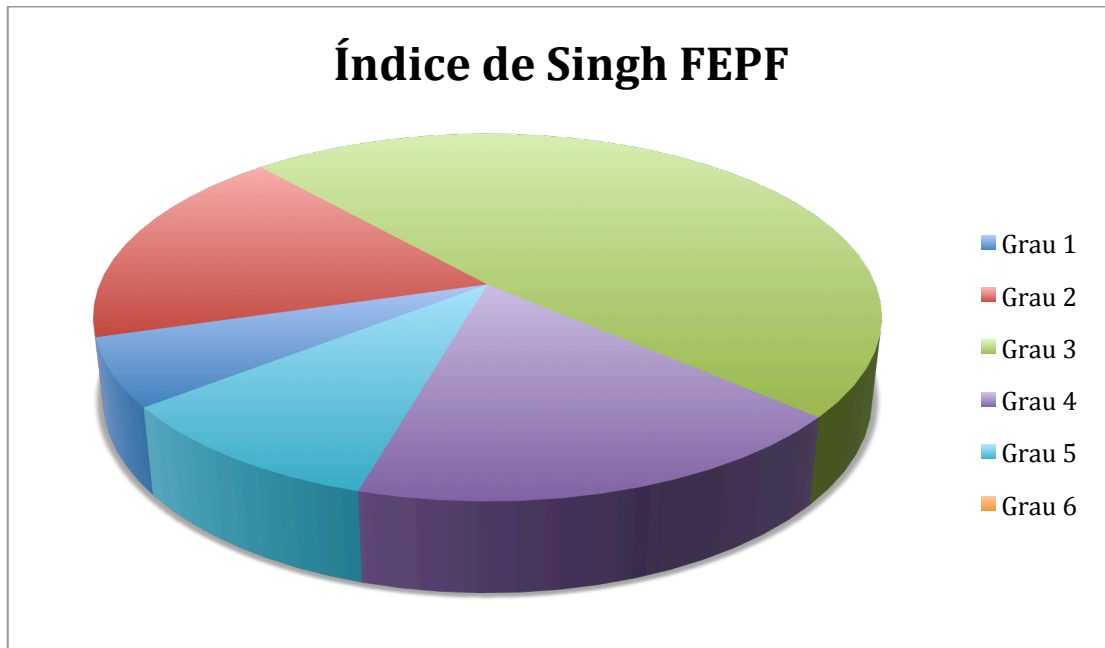
Não existe diferença no que diz respeito DMO do colo do fémur entre os doentes com fratura do colo e trocantérica (Mann-Whitney  $p=0.7671$ ). O mesmo sucede para o DMO trocânter (Mann-whitney  $p= 0,1824$ ) e DMO total (Mann-whitney  $p= 0,4516$ ). Contudo, verifica-se uma diferença entre os dois tipos de fratura no rácio DMO colo/DMO trocânter (Mann-Whitney  $p= 0,0031$ ), com as fraturas do colo com um ratio DMO colo/trocânter em média 15% mais baixo do que os doentes com fratura transtrocantérica. Com regressão logística, cada aumento em 1 desvio-padrão deste ratio esteve significativamente associada a fratura extracapsular (OR: 4,4,  $p= 0,01$ ). Esta diferença é notória na avaliação do T score do colo e trocânter, em que nas fraturas do colo o valor de T é sempre inferior ao do trocânter em todos os doentes, enquanto nos doentes com fratura trocantérica o valor é superior ou inferior (teste Fisher  $p= 0.008$ ).

### 2.1.19. Índice de Singh

O índice de Singh só foi calculado para o grupo dos doentes com FEPP. A avaliação foi efetuada na anca contra lateral à fratura. Na tabela 39 e figura 55 observa-se o número e respetiva percentagem dos doentes distribuídos pelos diferentes graus do índice de Singh.

Índice de Singh	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4	Grau 5	Grau 6	Total de doentes
N	3 (6%)	9 (18%)	24 (48%)	9 (18%)	5 (10%)	0 (0%)	50

**Tabela 39:** Índice de Singh no grupo FEPP. Distribuição e percentagens pelos diferentes graus.



**Figura 55:** Distribuição dos doentes com FEPF pelos diferentes graus do índice de Singh.

Foi realizada a análise do índice de Singh entre as fraturas do colo do fémur e as fraturas trocantéricas. Não foi encontrada diferença entre os dois tipos de fratura no que diz respeito ao índice de Singh (teste Mann-Whitney,  $p=0,831$ ).

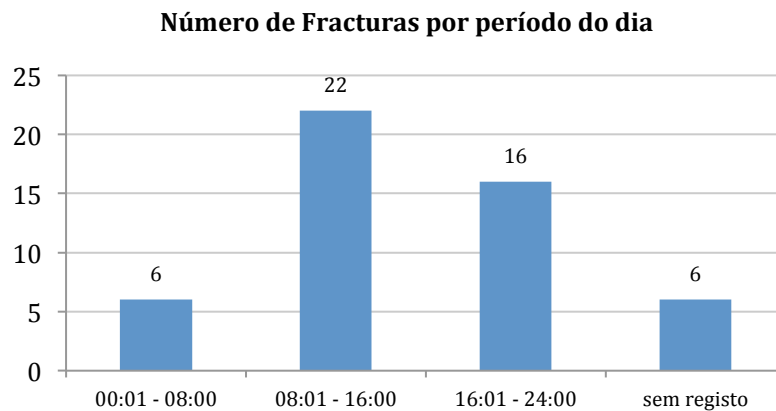
#### **2.1.20. Caracterização da fratura**

Neste parâmetro só o grupo das FEPF foi analisado, com o objetivo de conhecer melhor alguns aspetos relacionados com a fratura e com o episódio da fratura.

##### **2.1.20.1. Altura do dia em que ocorreu a fratura**

A hora em que ocorreu a queda que provocou a fratura foi distribuída em três períodos de tempo de forma a melhor poder ser analisada. Assim, foi considerado o período 1 entre as 0:01 e as 8:00h , o período 2 entre as 8:01 e as

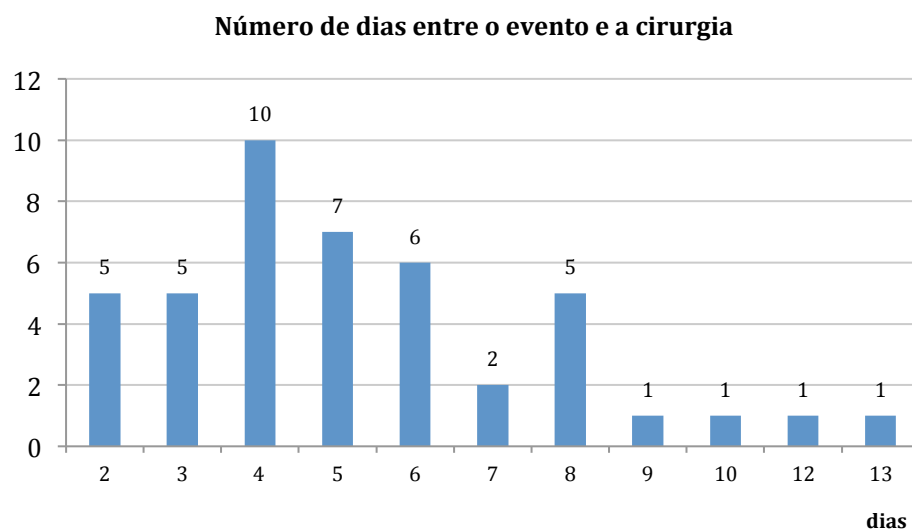
16:00h e o período 3 entre as 16:01 e as 24:00. O resultado está expresso no gráfico da figura 56.



**Figura 56:** FEPPF, gráfico da distribuição dos doentes pela altura do dia em que ocorreu a fratura.

#### 2.1.20.2. Intervalo de tempo entre o evento e a cirurgia

Analizou-se o tempo entre o evento e a cirurgia e o resultado está expresso no gráfico da figura 57.

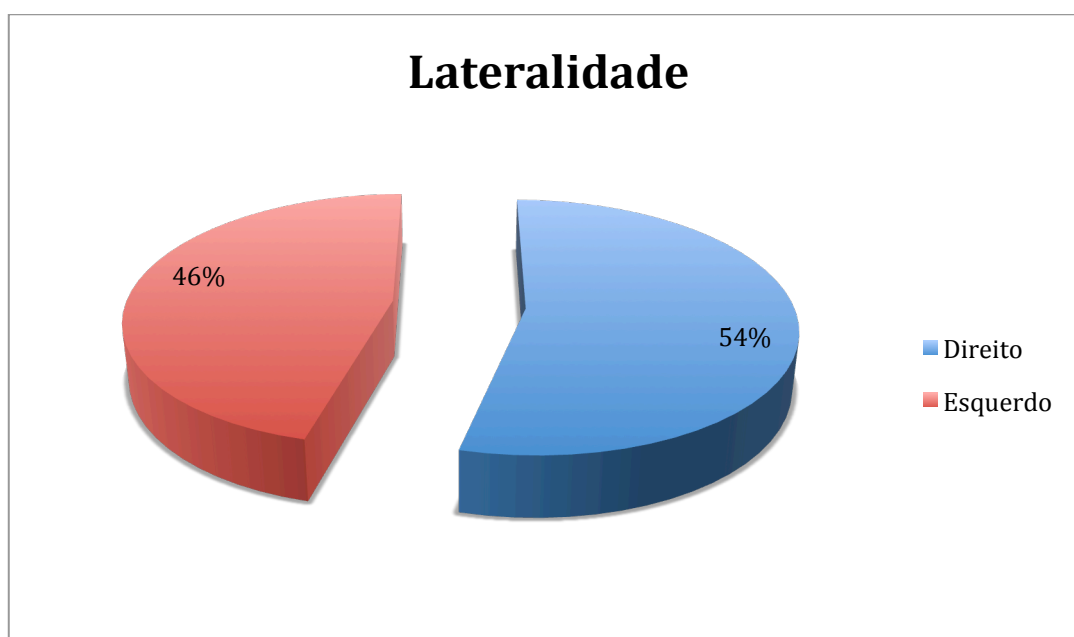


**Figura 57:** Gráfico do intervalo de tempo entre a fratura e a cirurgia.



### 2.1.20.3. Lateralidade

No grupo das FEPP em 27 casos a fratura foi no fémur direito e em 23 no fémur esquerdo (figura 58).



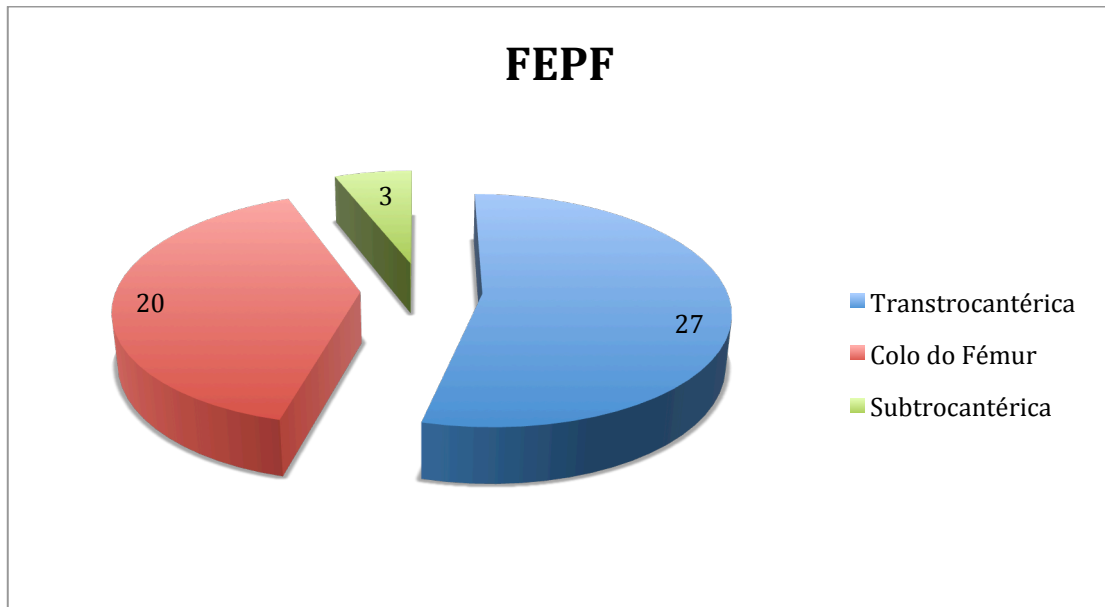
**Figura 58:** Gráfico da distribuição das FEPP em função do lado atingido.

### 2.1.20.4. Tipo de fratura (colo do fémur, trocantérica, subtrocantérica)

Do total de 50 doentes no grupo das FEPP, 27 tinham fratura transtrocantérica, 20 fratura do colo do fémur e 3 fratura subtrocantéricas (tabela 40 e figura 59).

Tipo de fratura	Fraturas trocantéricas	Fraturas do colo do fémur	Fraturas subtrocantéricas	Total de doentes
N	27 (54%)	20 (40%)	3 (6%)	50 (100%)

**Tabela 40:** Percentagens dos diferentes tipos de fratura.



**Figura 59:** Gráfico da distribuição dos diferentes tipos de FEPF.

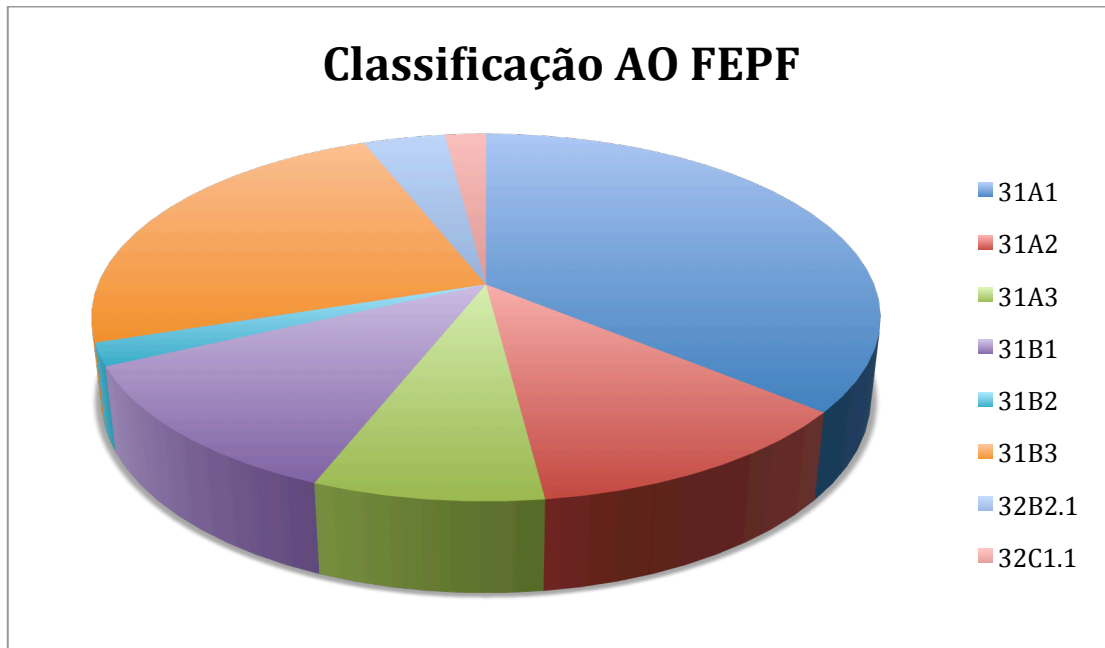
A comparação de média de idade do grupo com fratura do colo e com fratura transtrocantérica, foi efetuada pela aplicação do teste t-Sdudent (amostras normais e homocedásticas). De acordo com esta metodologia, não se verifica diferenças entre as médias dos dois grupos em estudo ( $p=0.4231$ ).

#### 2.1.20.5. Classificação AO

Com base no exame radiográfico, todas as FEPF foram classificadas segundo os critérios da classificação AO (tabela 41 e figura 60).

Classificação AO	31A1	31A2	31A3	31B1	31B2	31B3	32B2.1	32C1.1	Total de doentes
N	18 (36%)	5 (10%)	4 (8%)	6 (12%)	1 (2%)	13 (26%)	2 (4%)	1 (2%)	50 (100%)

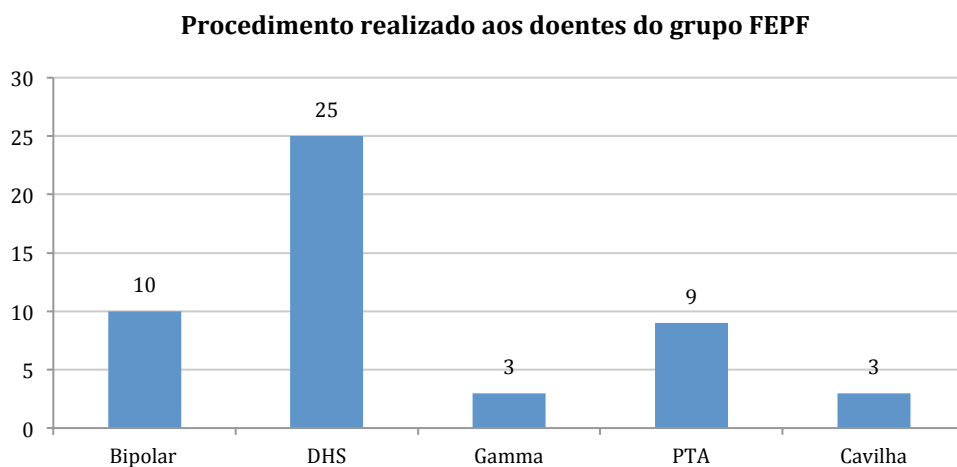
**Tabela 41:** Distribuição dos doentes com FEPF segundo a classificação AO.



**Figura 60:** Gráfico da classificação AO dos doentes com FEPF.

#### 2.1.20.6. Procedimento

Os procedimentos realizados no grupo das FEPF foram DHS, cavilha endomedular (Gamma e PFN), prótese total da anca e prótese cefálica bipolar (Figura 61).



**Figura 61 :** Gráfico da distribuição dos diferentes procedimentos realizados nos doentes com FEPF.

No grupo de controlo, todos os doentes foram submetidos a artroplastia total da anca.

#### 2.1.20.7. Duração do procedimento

Foi efetuada análise do tempo despendido na realização do procedimento cirúrgico (Tabela 42).

Proced.	N	min	mean	p25	p50	p75	max	sd
Bipolar	9	50	74,44	60	70	85	105	17,22
DHS	24	25	47,46	37,5	42,5	57,5	100	16,58
Cavilha Gamma	3	58	72,67	58	70	90	90	16,17
PTA	46	35	77,76	60	75	85	160	27,56
Cavilha PFN	3	90	96,67	90	90	110	110	11,55
Total	85	25	69,34	50	70	80	160	26,93

**Tabela 42:** Duração do tempo do procedimento. Análise estatística.

Considerando que o pressuposto da homogeneidade de variâncias está no limiar da rejeição (teste de Bartlett,  $p = 0.057$ ), e que se verificam desvios acentuados à normalidade dos resíduos standardizados (teste de Shapiro-Wilk:  $p < 0.00001$ ), não é possível a abordagem paramétrica para a comparação de médias. Assim, o equivalente não paramétrico, o teste de Kruskal-Wallis, permite concluir que existe pelo menos um par de medianas com diferenças entre si.

A diferença entre grupos, foi calculada pela aplicação do teste de Man-Whitney, com a correção de Bonferroni. Assim, para 9 teste de comparação, o  $\alpha = 0.05$  passa a  $\alpha = \frac{0.05}{9} = 0.006$ . Considerando o novo  $\alpha$ , existem diferenças entre as medianas do DHS relativamente ao Bipolar ( $p = 0.0006$ ) e ao PTA ( $p < 0.00001$ ).

### 2.1.20.8. Complicações intraoperatórias

As complicações ocorridas durante o ato cirúrgico estão descritas na tabela 43.

Complicações	F	OA	Total	%
Sem complicações	48	38	86	95,6%
Fratura da fresa dos parafusos corticais	1		1	1,1%
Fratura iatrogénica calcar		1	1	1,1%
Fratura intra-operatória Vancouver 2, fixação com cerclage		1	1	1,1%
Parafuso muito proximal	1		1	1,1%
<b>Total Geral</b>	<b>50</b>	<b>40</b>	<b>90</b>	<b>100,0%</b>

**Tabela 43:** Complicações intraoperatórias, distribuição e percentagens por grupo.

### 2.1.21. Força de preensão

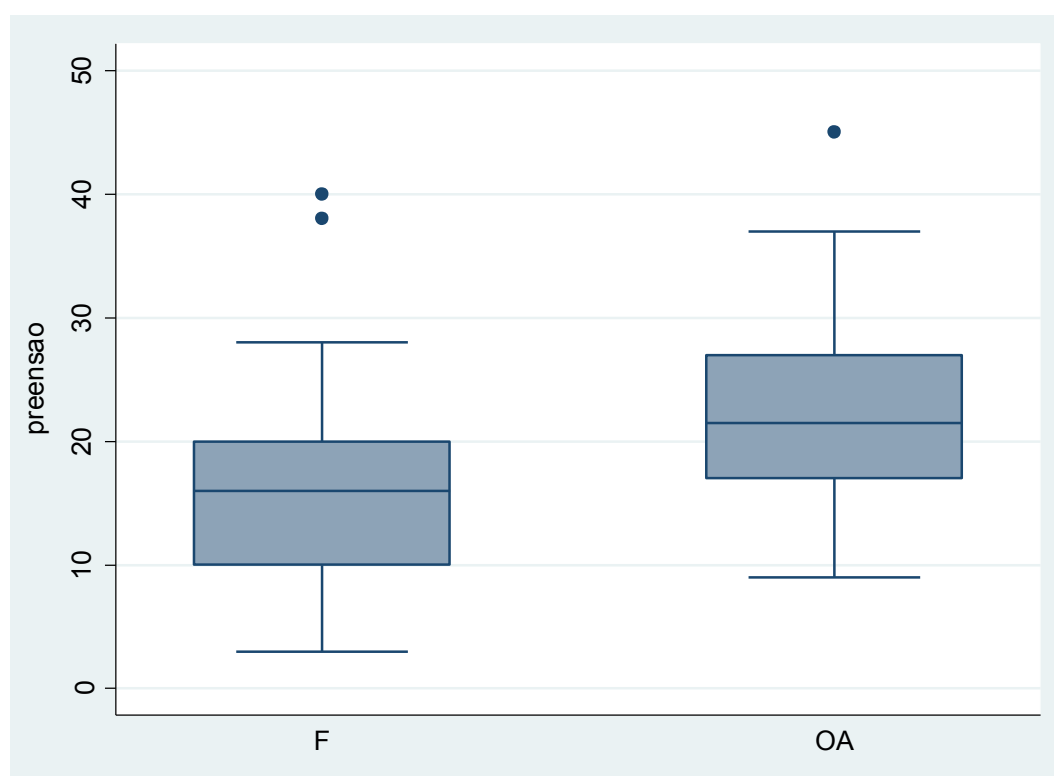
Relativamente à força de preensão verificou-se que é superior no grupo com osteoartrose (tabela 44 e figura 62). A diferença é significativa entre os dois grupos em estudo (valor p do teste de Kruskal-Wallis de 0.001). Por outro lado, a comparação entre géneros (tabela 45) evidenciou também uma diferença significativa (valor p do teste t –Student <0.00001), em que os homens têm em média mais 86% de força de preensão que as mulheres.

Força preensão max	N	min	média	p25	p50 (mediana)	p75	max	dp
FEPF	37	3	16,15	10	16	20	40	8,31
OA	36	9	22,33	17	20,5	27	45	7,89
Total	73	3	19,20	14	18	23	45	8,63

**Tabela 44:** Força de preensão. Análise estatística por grupo.

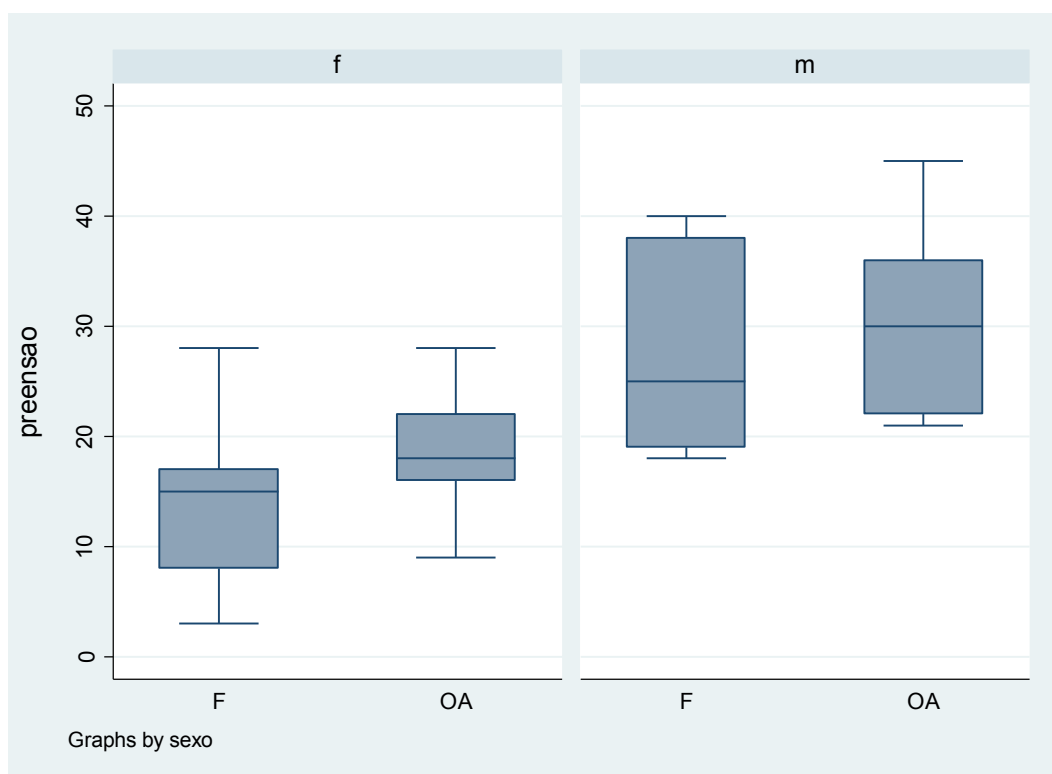
Força preensão max	N	min	média	p25	p50 (mediana)	p75	max	dp
fem	56	3	16,01	12	16	20	28	5,90
mas	17	18	29,71	22	30	36	45	7,94
Total	73	3	19,20	14	18	23	45	8,63

**Tabela 45:** Força de preensão. Análise estatística por género.



**Figura 62:** Gráfico da distribuição da força de preensão por grupo. F- fraturas da extremidade proximal do fémur. OA – osteoartrose da anca.

Na análise efetuada por género os resultados mostram existir diferença com significado estatístico entre os dois grupos para o género feminino, contudo essa diferença estatística não foi observada nos homens (figura 63).

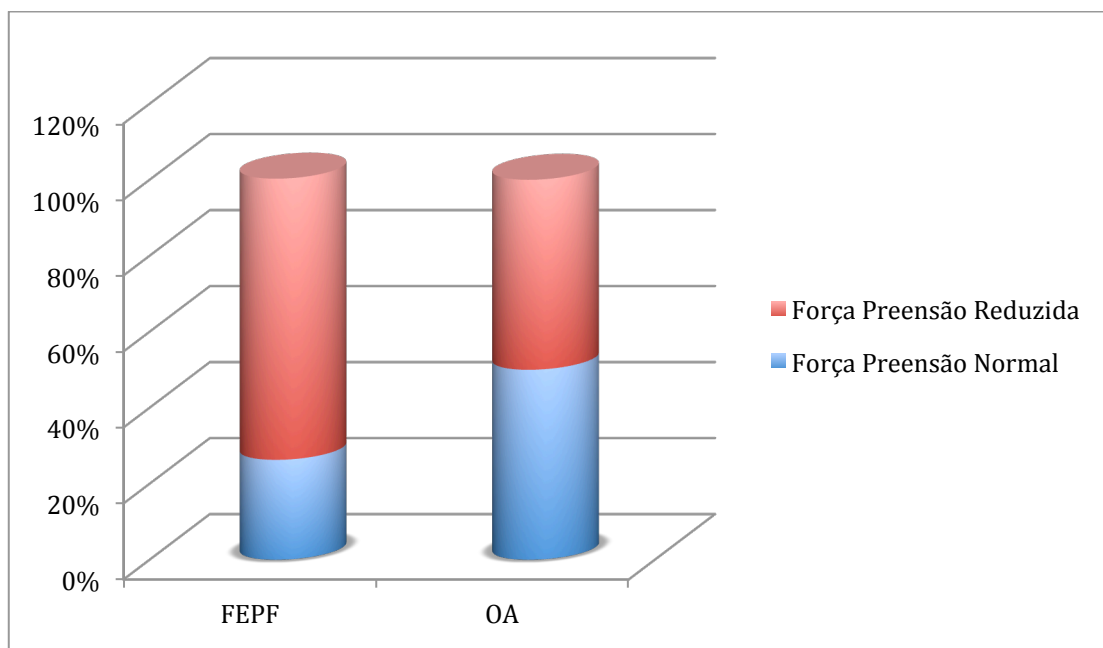


**Figura 63:** Gráfico da distribuição da força de preensão por género e grupo.

Segundo os critérios Fried et al, (2001) 73,7% dos doentes FEPP têm valores de preensão reduzidos, enquanto no grupo controlo o valor é de 50% (tabela 46 e figura 64).

Força de preensão (Fried et al, 2001)	FEPP	OA	Total
Normal	10 (26,3%)	18 (50%)	28 (37,8%)
Reduzida	28 (73,7%)	18 (50%)	46 (66,2%)
Total	38 (100%)	36 (100%)	74 (100%)

**Tabela 46:** Força de preensão por grupo segundo os critérios de Fried et al (2001)



**Figura 64:** Gráfico da percentagem de doentes com força de preensão reduzida e normal por grupo de estudo.

Analizou-se no grupo da FEPF a força de preensão em função do tipo de fratura e não foi identificada diferença com significado estatístico entre os diferentes tipos de fratura (Teste exato de Fisher  $p=0,279$ )

### 2.1.22. Bioimpedância elétrica

A análise foi efetuada para % de massa gorda, % de massa magra, Kg de massa gorda, Kg de massa magra, Kg de massa muscular e índice de massa muscular.

#### 2.1.22.1. % de Massa gorda

A análise dos resultados está expressa na tabela 47. Não se identificou diferença entre os dois grupos em estudo com significado estatístico (teste Wilcoxon Mann-Whitney,  $p = 0,8927$ ).



% Massa gorda	N	min	média	p25	p50 (mediana)	p75	max	dp
FEPF	34	0,25	31,66	27,9	33,6	37,2	45,3	9,59
OA	34	12,2	32,43	26,2	33,45	37,4	49,8	9,04
Total	68	0,25	32,04	27,5	33,6	37,3	49,8	9,26

**Tabela 47:** Bioimpedância. Análise estatística da % massa gorda por grupo.

#### 2.1.22.2. % de Massa magra

A análise dos resultados está expressa na tabela 48. Não se identificou diferença entre os dois grupos em estudo com significado estatístico (teste Wilcoxon Mann-Whitney,  $p = 0,4708$ ).

% Massa Magra	N	min	média	p25	p50 (mediana)	p75	max	dp
FEPF	33	0,75	65,33	61,5	66,1	72,1	92,4	14,07
OA	34	50,2	67,78	62,3	67	74,5	86,8	9,07
Total	67	0,75	66,57	62	66,4	72,9	92,4	11,78

**Tabela 48:** Bioimpedância. Análise estatística da % massa magra por grupo.

#### 2.1.22.3. Kg de Massa gorda

A análise dos resultados está expressa na tabela 49. Não se identificou diferença entre os dois grupos em estudo com significado estatístico (teste Wilcoxon Mann-Whitney,  $p = 0,4593$ ).

Kg Massa Gorda	N	min	média	p25	p50 (mediana)	p75	max	dp
FEPF	33	4,4	20,93	16,5	20,1	24,5	37,6	6,87
OA	34	7,3	23,67	16,2	21,4	26,8	44,8	10,12
Total	67	4,4	22,32	16,2	21,3	25,9	44,8	8,72

**Tabela 49:** Bioimpedância. Análise estatística dos Kg massa gorda por grupo.

#### 2.1.22.4. Kg de Massa magra

A análise dos resultados está expressa na tabela 50. Não se identificou diferença entre os dois grupos em estudo com significado estatístico (teste Wilcoxon Mann-Whitney,  $p = 0,3599$ ).

<b>Kg Massa Magra (MM)</b>	<b>N</b>	<b>min</b>	<b>média</b>	<b>p25</b>	<b>p50 (mediana)</b>	<b>p75</b>	<b>max</b>	<b>dp</b>
FEPF	33	32,8	43,63	39	42	45,4	59,9	7,37
OA	34	34	45,21	39,1	45,1	51	63,5	7,52
Total	67	32,8	44,43	39	43	49,4	63,5	7,43

**Tabela 50:** Bioimpedância. Análise estatística dos Kg massa magra por grupo.

#### 2.1.22.5. Kg de Massa muscular

A análise dos resultados está expressa na tabela 51. Não se identificou diferença entre os dois grupos em estudo com significado estatístico (teste Wilcoxon Mann-Whitney,  $p = 0,33$ ).

<b>Kg Massa muscular</b>	<b>N</b>	<b>min</b>	<b>média</b>	<b>p25</b>	<b>p50 (mediana)</b>	<b>p75</b>	<b>Max</b>	<b>dp</b>
FEPF	32	13,9	19,17	16,27	17,8	19,4	29,8	4,5
OA	34	14,4	20	16,6	19,2	21,8	31,6	4,4
Total	66	13,9	19,6	16,54	18,35	21,6	31,6	4.43

**Tabela 51:** Bioimpedância. Análise estatística dos Kg massa muscular por grupo.

#### 2.1.22.6. Índice Massa muscular (Massa muscular Kg/altura $m^2$ )

A análise dos resultados está expressa na tabela 52. Não se identificou diferença entre os dois grupos em estudo com significado estatístico (teste Wilcoxon Mann-Whitney,  $p = 0,34$ ).

<b>Índice Massa muscular</b>	<b>N</b>	<b>min</b>	<b>média</b>	<b>p25</b>	<b>p50 (mediana)</b>	<b>p75</b>	<b>Max</b>	<b>dp</b>
FEPF	32	5,54	7,53	6,65	7,27	8,0	10,36	1,26
OA	34	5,1	7,76	7,06	7,36	8,24	10,57	1,28
Total	66	5,1	7,65	6,75	7,32	8,2	10,6	1,27

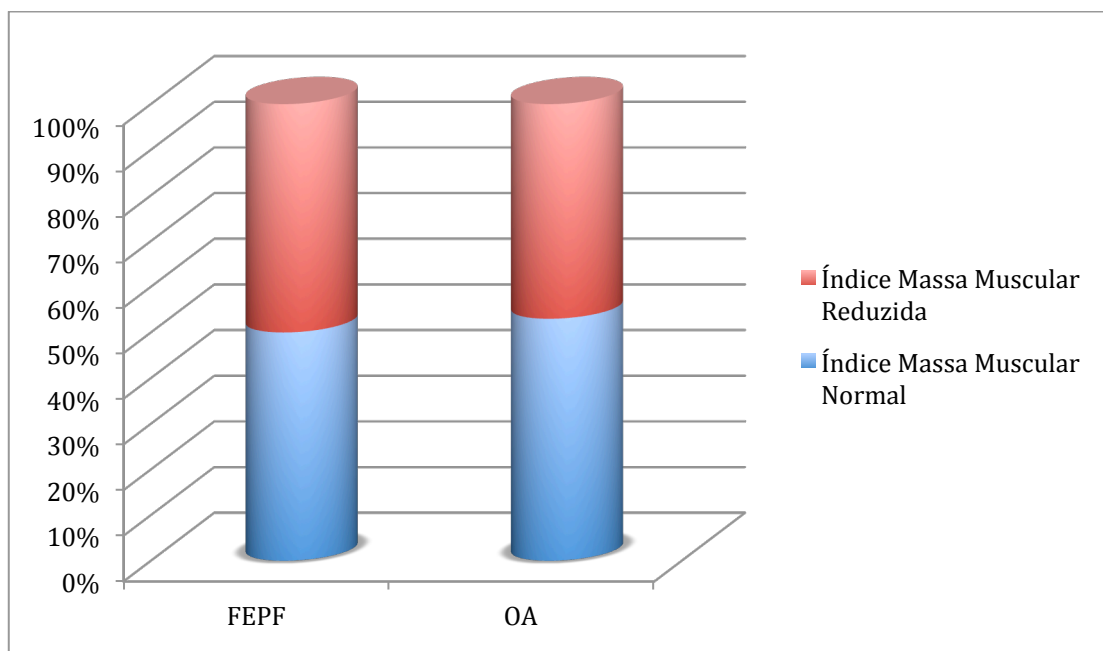
**Tabela 52:** Bioimpedância. Análise estatística do Índice de massa muscular (Kg/m<sup>2</sup>) por grupo.

#### **2.1.22.7. Sarcopenia – definição de Ian Jassen, Baumgartner, Ross Rosenberg & Roubenoff 2004**

Utilizou-se os valores de corte definidos por Jassen et al (2004) (Capítulo III.5) para identificar os doentes com índice de massa muscular reduzida (tabela 53). 50% dos doentes com FEPF e 47% dos doentes do grupo de controlo tinham índice de massa muscular abaixo do normal (figura 65). Não se detetou diferença com significado estatístico entre os dois grupos (teste exato de Fisher, p=1)

<b>Índice de massa muscular (Jassen et al 2004)</b>	<b>FEPF</b>	<b>OA</b>	<b>Total</b>
<b>Normal</b>	16 (50%)	18 (52,9%)	34 (51,5%)
<b>Reduzida</b>	16 (50%)	16 (47,1%)	32 (48,5%)
<b>Total</b>	32 (100%)	36 (100%)	66 (100%)

**Tabela 53:** Índice massa muscular (critérios de Jassen et al. 2004), percentagens por grupo de estudo.



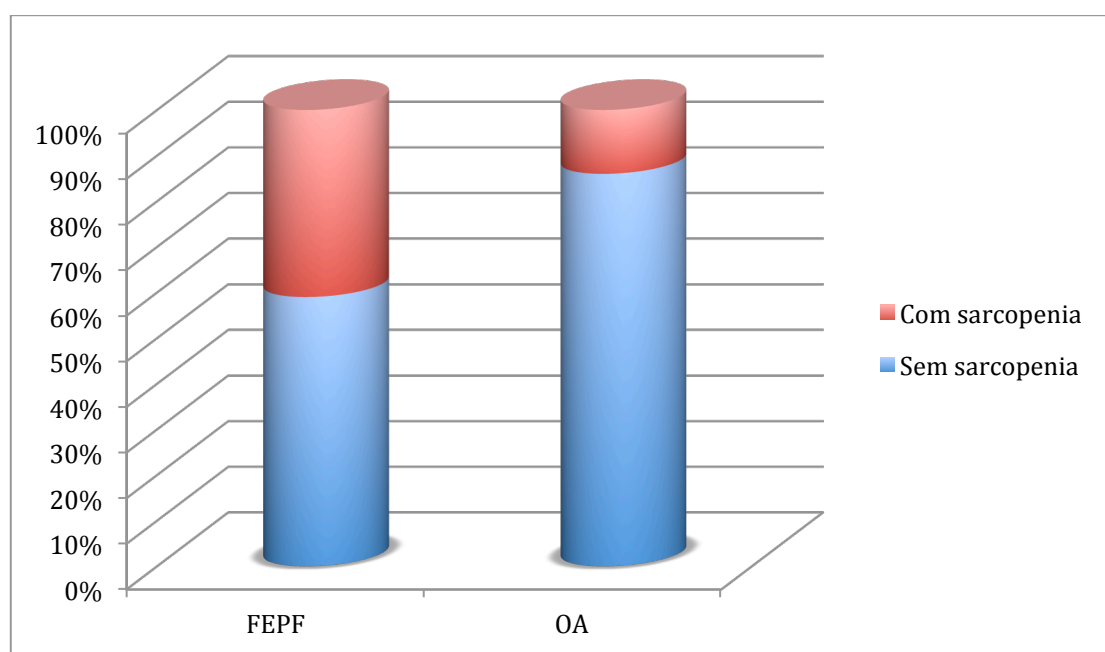
**Figura 65:** Gráfico das percentagens do índice de massa muscular reduzida e normal por grupo de estudo.

### 2.1.23. Sarcopenia definição EWGSOP

O “European Working Group on Sarcopenia in Older People” (EWGSOP) propôs como condições para o diagnóstico de sarcopenia a existência de uma diminuição da massa muscular associada a uma diminuição da força muscular e ou da performance física (Cruz-Jentoft et al., 2010). Neste estudo por motivos evidentes não era possível na fase aguda dos doentes com FEPPF avaliar a sua performance. Assim, foi utilizada a massa e a força muscular para identificar os doentes que se encontravam dentro dos critérios da definição de sarcopenia pelo EWGSOP. De acordo com estes critérios, foram identificados doentes com sarcopenia em 40,6% dos doentes com FEPPF em oposição a 13,9% nos doentes do grupo de controlo (tabela 54 e figura 66). Identificou-se uma diferença com significado estatístico entre os dois grupos (teste exato de Fisher,  $p=0,015$ ).

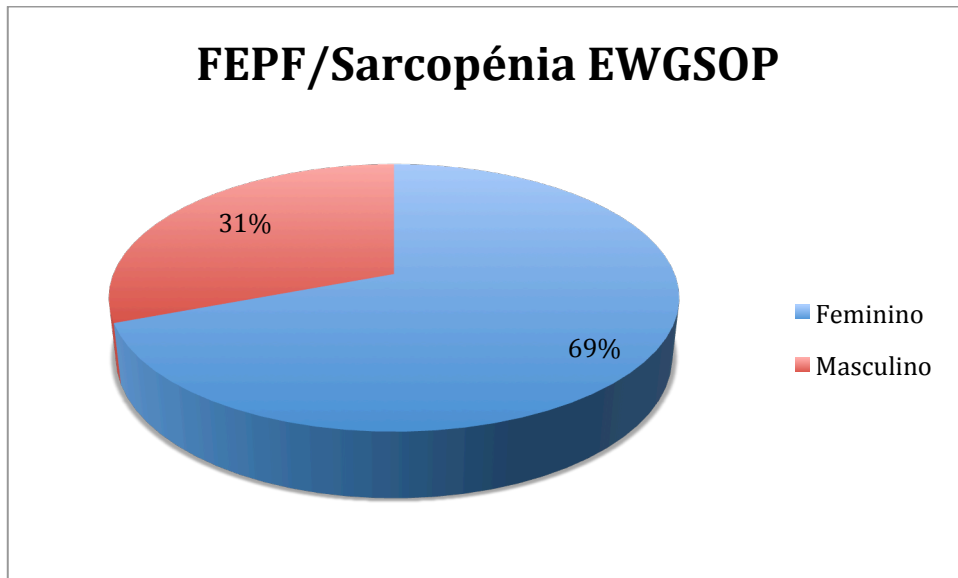
Sarcopenia (EWGSOP)	FEPF	OA	Total
<b>Presente</b>	13 (40,6%)	5 (13,9%)	18 (26,5%)
<b>Ausente</b>	19 (59,4%)	31 (86,1%)	50 (73,5%)
<b>Total</b>	32 (100%)	36 (100%)	68 (100%)

**Tabela 54:** Sarcopenia, percentagens por grupo.



**Figura 66:** Gráfico das percentagens de doentes com e sem sarcopenia, por grupo de estudo (critérios do EWGSOP).

Dos doentes com FEPF e com sarcopenia a distribuição por género foi de 69% para as mulheres e 31% homens (Figura 67).



**Figura 67:** Doentes com FEPF e sarcopenia. Percentagem por género.

#### 2.1.24. Exames Laboratoriais

Os valores de referência apresentados como normais são os valores fornecidos pelo laboratório de patologia clínica do Hospital Fernando Fonseca.

##### 2.1.24.1. Hemoglobina (Hbg)

Os valores de referência são de 11,5-16,5 g/dL. A análise dos resultados está expressa na tabela 55. Identificou-se uma diferença com significado estatístico entre os dois grupos em estudo (teste t-Student,  $p = 0,042$ ).

Hemoglobina (hb)	N	min	média	p25	p50 (mediana)	p75	max	dp
FEPF	50	6,7	11,01	9,6	11,15	12,3	14,9	1,75
OA	40	7,3	11,86	10,1	12,5	13,5	16,4	2,15
Total	90	6,7	11,39	10	11,45	12,8	16,4	1,97

**Tabela 55:** Hemoglobina (g/dL). Análise estatística por grupo.

#### 2.1.24.2. Hematócrito (Htc)

Os valores de referência são 37.0-47.0 %. A análise dos resultados está expressa na tabela 56. Não se identificou diferença com significado estatístico entre os dois grupos (teste t-Student ,  $p = 0,0907$ ).

Hematócrito (Htc)	N	min	média	p25	p50 (mediana)	p75	max	dp
FEPF	50	21,9	33,89	30,4	34,15	37,2	44,5	4,72
OA	40	21,2	36,04	30,95	36,95	41	49,5	6,71
Total	90	21,2	34,85	30,8	35,25	38,7	49,5	5,76

**Tabela 56:** Hematócrito (%). Análise estatística por grupo.

#### 2.1.24.3. Volume Globular Médio (VGM)

Os valores de referência são 79.0-99.0 fL. A análise dos resultados está expressa na tabela 57. Não se identificou diferença com significado estatístico entre os dois grupos (teste Wilcoxon Mann-Whitney,  $p = 0,8138$ ).

Volume Globular Médio (VGM)	N	min	média	p25	p50 (mediana)	p75	max	dp
FEPF	50	74,1	89,99	87	89,6	94	107,8	6,86
OA	40	29,2	88,60	87,7	89,85	92,1	101	10,56
Total	90	29,2	89,37	87	89,8	93,2	107,8	8,67

**Tabela 57:** Volume globular médio (fL). Análise estatística por grupo.

#### 2.1.24.4. Leucócitos

Os valores de referência são  $4,0-11,0 \times 10^3/\mu\text{L}$ . A análise dos resultados está expressa na tabela 58. Identificou-se uma diferença com significado estatístico entre os dois grupos em estudo (teste Wilcoxon Mann-Whitney,  $p = <0,00001$ ).

Leucócitos	N	min	média	p25	p50 (mediana)	p75	max	dp
FEPP	50	4500	9814,00	7200	8800	12400	20300	3523,68
OA	40	2500	6990,00	5700	6600	8250	12500	1858,56
Total	90	2500	8558,89	6300	7850	9900	20300	3215,72

**Tabela 58:** Leucócitos (nº / µL). Análise estatística por grupo.

#### 2.1.24.5. Plaquetas

Os valores de referência são 150-400 X 10<sup>3</sup>/µL. A análise dos resultados está expressa na tabela 59. Não se identificou diferença com significado estatístico entre os dois grupos (teste Wilcoxon Mann-Whitney, p = 0,3525).

Plaquetas	N	min	média	p25	p50 (mediana)	p75	max	dp
FEPP	50	70	395,88	173	262,5	335	6800	932,04
OA	40	69	238,90	189,5	236	291,5	433	79,66
Total	90	69	326,11	177	242,5	307	6800	698,00

**Tabela 59:** Plaquetas (nº/ µL). Análise estatística por grupo.

#### 2.1.24.6. Velocidade de Sedimentação – 1ª hora (VS)

O valor de referência é <20 mm. A análise dos resultados está expressa na tabela 60. Identificou-se uma diferença com significado estatístico entre os dois grupos em estudo (teste t-Student - Welch, p = 0,0331).

Velocidade de Sedimentação (VS)	N	min	média	p25	p50 (mediana)	p75	max	dp
FEPP	45	21	91,98	75	90	112	140	26,29
OA	35	4	76,17	52	85	100	136	36,10
Total	80	4	85,06	64,5	87	107	140	31,75

**Tabela 60:** Velocidade de Sedimentação (mm). Análise estatística por grupo.



#### 2.1.24.7. INR

O valor de referência é <1,2. A análise dos resultados está expressa na tabela 61. Não se identificou diferença com significado estatístico entre os dois grupos (teste Wilcoxon Mann-Whitney,  $p = 0,1193$ ).

INR	N	min	média	p25	p50 (mediana)	p75	max	sd
FEPP	50	0,8	0,97	0,9	0,9	1	1,3	0,11
OA	40	0,9	1,03	0,9	1	1,1	2,2	0,22
Total	90	0,8	1,00	0,9	1	1	2,2	0,17

**Tabela 61:** INR. Análise estatística por grupo.

#### 2.1.24.8. APTT

Os valores de referência são 20,6-29,5 segundos. A análise dos resultados está expressa na tabela 62. Identificou-se uma diferença com significado estatístico entre os dois grupos em estudo (teste Wilcoxon Mann-Whitney,  $p = 0,0337$ ).

aPTT	N	min	média	p25	p50 (mediana)	p75	max	dp
FEPP	50	18,8	25,44	22,1	24,05	27,4	40,6	4,55
OA	40	21	27,37	23,65	26,35	31,2	36,9	4,57
Total	90	18,8	26,30	23	25,1	29,4	40,6	4,64

**Tabela 62:** APTT (seg.). Análise estatística por grupo.

#### 2.1.24.9. Sódio (Na<sup>+</sup>)

Os valores de referência são 136.0-145.0 mmol/L. A análise dos resultados está expressa na tabela 63. Não se identificou diferença com significado estatístico entre os dois grupos (teste Wilcoxon Mann-Whitney,  $p = 0,1136$ ).

Sódio (Na+)	N	min	média	p25	p50 (mediana)	p75	max	dp
FEPF	50	128	139,16	138	140	141	146	3,05
OA	40	133	140,10	138,5	140	142	145	2,47
Total	90	128	139,58	138	140	141	146	2,83

**Tabela 63:** Sódio (mmol/L). Análise estatística por grupo.

#### 2.1.24.10.Potássio (K+)

Os valores de referência são 3,50-5,10 mmol/L. A análise dos resultados está expressa na tabela 64. Não se identificou diferença com significado estatístico entre os dois grupos (teste Wilcoxon Mann-Whitney,  $p = 0,8369$ ).

Potássio	N	min	média	p25	p50 (mediana)	p75	max	dp
FEPF	49	3	4,08	3,8	4,11	4,38	6,09	0,53
OA	39	2,82	4,07	3,79	4,04	4,32	5,02	0,46
Total	88	2,82	4,07	3,79	4,075	4,365	6,09	0,49

**Tabela 64:** Potássio (mmol/L). Análise estatística por grupo.

#### 2.1.24.11.Cloro (Cl-)

Os valores de referência são 98.0-107.0 mmol/L. A análise dos resultados está expressa na tabela 65. Identificou-se uma diferença com significado estatístico entre os dois grupos em estudo (teste Wilcoxon Mann-Whitney,  $p = 0,0475$ ).

Cloro (Cl-)	N	min	média	p25	p50 (mediana)	p75	max	dp
FEPF	50	91	103,92	102	104	106	109	3,17
OA	40	90	105,08	103	106	107	113	4,41
Total	90	90	104,43	102	104,5	107	113	3,79

**Tabela 65:** Cloro (mmol/L). Análise estatística por grupo.

#### 2.1.24.12.Cálcio total

Os valores de referência são 8,5-10,1 mg/dL. A análise dos resultados está expressa na tabela 66. Não se identificou diferença com significado estatístico entre os dois grupos (teste t-Student,  $p = 0,8568$ )

Cálcio total	N	min	média	p25	p50 (mediana)	p75	max	dp
FEPP	49	7,3	8,45	8,1	8,5	8,8	9,6	0,51
OA	39	6,6	8,48	8,2	8,6	8,8	10,3	0,77
Total	88	6,6	8,46	8,15	8,5	8,8	10,3	0,63

**Tabela 66:** Cálcio total (mg/dL). Análise estatística por grupo.

#### 2.1.24.13.Fósforo

Os valores de referência são 2,5-4,9 mg/dL. A análise dos resultados está expressa na tabela 67. Não se identificou diferença com significado estatístico entre os dois grupos (teste t-Student,  $p = 0,0732$ ).

Fósforo	N	min	média	p25	p50 (mediana)	p75	max	dp
FEPP	41	1,9	3,14	2,8	3,1	3,6	4,9	0,59
OA	37	1,6	2,86	2,3	2,9	3,2	4,2	0,73
Total	78	1,6	3,01	2,7	3	3,5	4,9	0,67

**Tabela 67:** Fósforo (mg/dL). Análise estatística por grupo.

#### 2.1.24.14.Magnésio

Os valores de referência são 1,8-2,4 mg/dL. A análise dos resultados está expressa na tabela 68. Não se identificou diferença com significado estatístico entre os dois grupos (teste t-Student,  $p = 0,5252$ ).

Magnésio	N	min	média	p25	p50 (mediana)	p75	max	dp
FEPP	48	1,3	2,07	1,9	2,1	2,2	3,1	0,31
OA	40	1,6	2,11	1,9	2,1	2,3	2,8	0,30
Total	88	1,3	2,09	1,9	2,1	2,2	3,1	0,30

**Tabela 68:** Magnésio (mg/dL). Análise estatística por grupo.

#### 2.1.24.15. Transaminase Oxalacética (AST/GOT)

Os valores de referência são 15-37 U/L. A análise dos resultados está expressa na tabela 69. Não se identificou diferença com significado estatístico entre os dois grupos (teste Wilcoxon Mann-Whitney,  $p = 0,9319$ ).

Transaminase Oxalacética (AST/GOT)	N	min	média	p25	p50 (mediana)	p75	max	dp
FEPP	48	13	41,06	20,5	30,5	45,5	285	43,30
OA	39	14	33,87	20	30	44	71	16,44
Total	87	13	37,84	20	30	45	285	34,02

**Tabela 69:** Transaminase oxalacética (U/L). Análise estatística por grupo.

#### 2.1.24.16. Transaminase Pirúvica (ALT/GPT)

Os valores de referência são 12-78 U/L. A análise dos resultados está expressa na tabela 70. Não se identificou diferença com significado estatístico entre os dois grupos (teste Wilcoxon Mann-Whitney,  $p = 0,2915$ ).

Transaminase Pirúvica (ALT/GPT)	N	min	média	p25	p50 (mediana)	p75	max	dp
FEPP	48	7	33,71	17,5	25	36,5	130	27,36
OA	39	9	25,74	16	22	33	72	13,50
Total	87	7	30,14	17	24	34	130	22,49

**Tabela 70:** Transaminase pirúvica (U/L). Análise estatística por grupo.

#### 2.1.24.17.Fosfatase Alcalina

Os valores de referência são 45.0-117.0 U/L. A análise dos resultados está expressa na tabela 71. Identificou-se uma diferença com significado estatístico entre os dois grupos em estudo (teste Wilcoxon Mann-Whitney,  $p = 0,0005$ ).

Fosfatase Alcalina	N	min	média	p25	p50 (mediana)	p75	max	dp
FEPP	48	1,06	95,46	30	57	125	406	96,53
OA	40	8	55,65	17,5	29	46,5	485	92,49
Total	88	1,06	77,36	21,5	39,5	87,5	485	96,26

**Tabela 71:** Fosfatase alcalina (U/L). Análise estatística por grupo.

#### 2.1.24.18.Gama-Glutamil Transferase (GGT)

Os valores de referência são 5-55 U/L. A análise dos resultados está expressa na tabela 72. Identificou-se uma diferença com significado estatístico entre os dois grupos em estudo (teste Wilcoxon Mann-Whitney,  $p = 0,0013$ ).

Gama-Glutamil Transferase (GGT)	N	min	média	p25	p50 (mediana)	p75	max	dp
FEPP	48	1,06	95,46	30	57	125	406	96,53
OA	40	8	55,65	17,5	29	46,5	485	92,49
Total	88	1,06	77,36	21,5	39,5	87,5	485	96,26

**Tabela 72:** Gama-glutamil transferase (U/L). Análise estatística por grupo.

#### 2.1.24.19.Desidrogenase Láctica (LDH)

Os valores de referência são 84-246 U/L. A análise dos resultados está expressa na tabela 73. Identificou-se uma diferença com significado estatístico entre os dois grupos em estudo (teste Wilcoxon Mann-Whitney,  $p = 0,0001$ ).

<b>Desidrogenase Láctica (LDH)</b>	<b>N</b>	<b>min</b>	<b>média</b>	<b>p25</b>	<b>p50 (mediana)</b>	<b>p75</b>	<b>max</b>	<b>dp</b>
FEPF	46	137	222,54	183	211	258	407	58,01
OA	39	0,34	171,65	150	175	202	249	45,73
Total	85	0,34	199,19	163	189	231	407	58,31

**Tabela 73:** Desidrogenase láctica (U/L). Análise estatística por grupo.

#### 2.1.24.20.Bilirrubina Total

Valores de referência 0,20-1,0 mg/dL. A análise dos resultados está expressa na tabela 74. Não se identificou diferença com significado estatístico entre os dois grupos (teste Wilcoxon Mann-Whitney,  $p = 0,9599$ ).

<b>Bilirrubina Total</b>	<b>N</b>	<b>min</b>	<b>média</b>	<b>p25</b>	<b>p50 (mediana)</b>	<b>p75</b>	<b>max</b>	<b>dp</b>
FEPF	48	0,14	0,52	0,345	0,425	0,63	1,41	0,30
OA	40	0,14	0,47	0,365	0,44	0,6	0,98	0,18
Total	88	0,14	0,50	0,36	0,43	0,62	1,41	0,25

**Tabela 74:** Bilirrubina total (mg/dL). Análise estatística por grupo.

#### 2.1.24.21.Ureia

O valor de referência é <50 mg/dL. A análise dos resultados está expressa na tabela 75. Não se identificou diferença com significado estatístico entre os dois grupos (teste t-Student,  $p = 0,9835$ ).

<b>Ureia</b>	<b>N</b>	<b>min</b>	<b>média</b>	<b>p25</b>	<b>p50 (mediana)</b>	<b>p75</b>	<b>max</b>	<b>dp</b>
FEPF	49	0,79	44,18	28	39	50	136	24,39
OA	40	18	42,68	30	39,5	53	103	18,35
Total	89	0,79	43,50	29	39	50	136	21,78

**Tabela 75:** Ureia (mg/dL). Análise estatística por grupo.

#### 2.1.24.22.Creatinina

Os valores de referência são 0,60-1,30 mg/dL. A análise dos resultados está expressa na tabela 76. Identificou-se uma diferença com significado estatístico entre os dois grupos em estudo (teste t-Student,  $p = 0,0446$ ).

Creatinina	N	min	média	p25	p50 (mediana)	p75	max	dp
FEPF	49	0,47	1,35	0,65	0,83	1,06	22	3,03
OA	40	0,48	1,07	0,81	0,98	1,26	2,32	0,39
Total	89	0,47	1,23	0,7	0,9	1,17	22	2,26

**Tabela 76:** Creatinina (mg/dL). Análise estatística por grupo.

#### 2.1.24.23.Glicose

Os valores de referência para glicemia em jejum são 70-99 mg/dL. A análise dos resultados está expressa na tabela 77. Não se identificou diferença com significado estatístico entre os dois grupos (teste Wilcoxon Mann-Whitney,  $p = 0,9833$ ).

Glicose	N	min	média	p25	p50 (mediana)	p75	max	dp
FEPF	48	5,72	107,81	84	97,5	117,5	229	40,49
OA	40	73	105,93	87	97,5	115,5	225	28,14
Total	88	5,72	106,95	87	97,5	116	229	35,23

**Tabela 77:** Glicose (mg/dL). Análise estatística por grupo.

#### 2.1.24.24.Proteínas Totais

Os valores de referência são 6,40-8,20 g/dL. A análise dos resultados está expressa na tabela 78. Não se identificou diferença com significado estatístico entre os dois grupos (teste Wilcoxon Mann-Whitney,  $p = 0,5214$ ).

<b>Proteínas Totais</b>	<b>N</b>	<b>min</b>	<b>média</b>	<b>p25</b>	<b>p50 (mediana)</b>	<b>p75</b>	<b>max</b>	<b>dp</b>
FEPF	48	3,26	5,70	5,1	5,75	6,45	7,43	0,89
OA	40	4,34	5,99	5,1	5,655	6,885	8,32	1,08
Total	88	3,26	5,83	5,1	5,71	6,47	8,32	0,98

**Tabela 78:** Proteínas totais (g/dL). Análise estatística por grupo.

## 2.1.24.25. Eletroforese das proteínas

### 2.1.24.25.1. Alfa 1 Globulina

Os valores de referência são 0,26-0,56 g/dL. A análise dos resultados está expressa na tabela 79. Identificou-se uma diferença com significado estatístico entre os dois grupos em estudo (teste Wilcoxon Mann-Whitney,  $p = 0,0122$ ).

<b>Alfa 1 Globulina</b>	<b>N</b>	<b>min</b>	<b>média</b>	<b>p25</b>	<b>p50 (mediana)</b>	<b>p75</b>	<b>max</b>	<b>dp</b>
FEPF	47	0,19	0,47	0,39	0,46	0,55	0,72	0,11
OA	40	0,21	0,43	0,35	0,41	0,48	1,54	0,20
Total	87	0,19	0,46	0,37	0,44	0,52	1,54	0,16

**Tabela 79:** Alfa 1 globulina (g/dL). Análise estatística por grupo.

### 2.1.24.25.2. Alfa 2 Globulina

Os valores de referência são 0,38-0,84 g/dL. A análise dos resultados está expressa na tabela 80. Identificou-se uma diferença com significado estatístico entre os dois grupos em estudo (teste Wilcoxon Mann-Whitney,  $p = 0,0073$ ).

<b>Alfa 2 Globulina</b>	<b>N</b>	<b>min</b>	<b>média</b>	<b>p25</b>	<b>p50 (mediana)</b>	<b>p75</b>	<b>max</b>	<b>dp</b>
FEPF	47	0,35	1,10	0,73	0,81	0,9	14,4	1,99
OA	40	0,49	0,75	0,575	0,72	0,855	1,75	0,24
Total	87	0,35	0,94	0,68	0,78	0,89	14,4	1,47

**Tabela 80:** Alfa 2 Globulina (g/dL). Análise estatística por grupo.



### 2.1.24.25.3. Beta Globulina

Os valores de referência são 0,60-0,99 g/dL. A análise dos resultados está expressa na tabela 81. Não se identificou diferença com significado estatístico entre os dois grupos (teste Wilcoxon Mann-Whitney,  $p = 0,8815$ ).

Beta Globulina	N	min	média	p25	p50 (mediana)	p75	max	dp
FEPPF	47	0,48	0,75	0,64	0,74	0,86	1,01	0,14
OA	40	0,45	0,75	0,645	0,73	0,83	1,12	0,15
Total	87	0,45	0,75	0,64	0,73	0,85	1,12	0,14

**Tabela 81:** Beta globulina (g/dL). Análise estatística por grupo.

### 2.1.24.25.4. Gama Globulina

Os valores de referência são 0,72-1,46 g/dL. A análise dos resultados está expressa na tabela 82. Não se identificou diferença com significado estatístico entre os dois grupos (teste Wilcoxon Mann-Whitney,  $p = 0,6122$ ).

Gama Globulina	N	min	média	p25	p50 (mediana)	p75	max	dp
FEPPF	47	0,29	0,86	0,66	0,81	0,96	2,23	0,39
OA	40	0,44	0,86	0,67	0,81	0,995	1,51	0,25
Total	87	0,29	0,86	0,66	0,81	0,98	2,23	0,34

**Tabela 82:** Gama globulina (g/dL). Análise estatística por grupos.

### 2.1.24.25.5. Albumina

Os valores de referência são 3,75-5,01 g/dL. A análise dos resultados está expressa na tabela 83. Identificou-se uma diferença com significado estatístico entre os dois grupos em estudo (teste Wilcoxon Mann-Whitney,  $p = 0,0088$ ).

Albumina	N	min	média	p25	p50 (mediana)	p75	max	dp
FEPF	48	0,46	2,54	2,32	2,525	3	3,47	0,65
OA	40	1,86	3,01	2,485	2,79	3,655	4,41	0,68
Total	88	0,46	2,76	2,385	2,715	3,18	4,41	0,70

**Tabela 83:** Albumina (g/dL). Análise estatística por grupo.

#### 2.1.24.26. Proteína C reativa (PCR)

O valor de referência é <0,30 mg/dL. A análise dos resultados está expressa na tabela 84. Não se identificou diferença com significado estatístico entre os dois grupos (teste Wilcoxon Mann-Whitney,  $p = 0,61$ ).

Proteína C reativa (PCR)	N	min	média	p25	p50 (mediana)	p75	max	dp
FEPF	46	0,3	10,37	3,51	8,275	16,6	29,2	8,03
OA	35	0,2	9,62	0,8	8,37	17,4	23,3	7,92
Total	81	0,2	10,04	2,55	8,37	17,2	29,2	7,94

**Tabela 84:** Proteína C reativa (mg/dL). Análise estatística por grupo.

#### 2.1.24.27. Interleucina 6 (IL6)

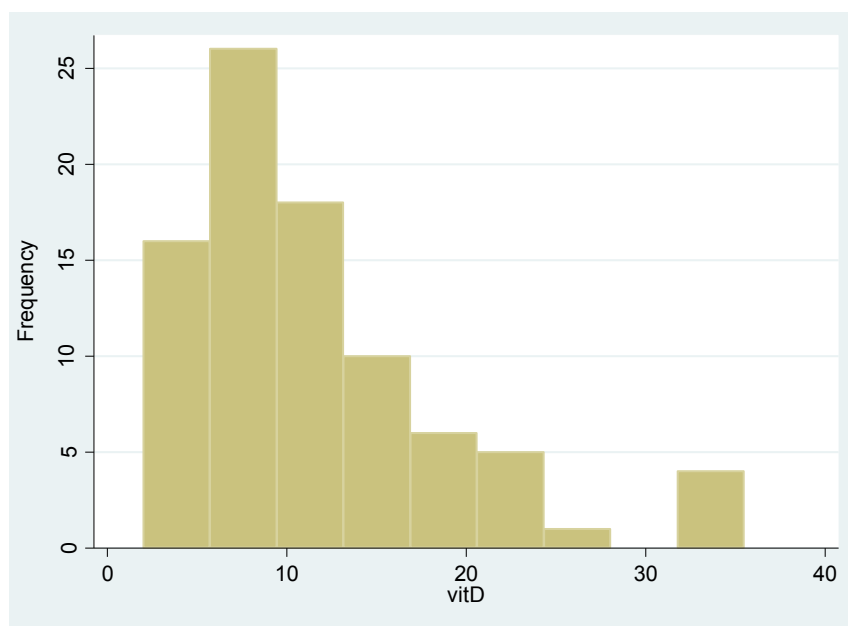
O valor de referência é <17,0 pg/mL. A análise dos resultados está expressa na tabela 85. Não se identificou diferença com significado estatístico entre os dois grupos (teste Wilcoxon Mann-Whitney,  $p = 0,2403$ ).

Interleucina 6 (IL6)	N	min	média	p25	p50 (mediana)	p75	max	dp
FEPF	45	5,1	172,76	49	100	212	997	210,39
OA	37	2	119,17	22,5	109	183	519	114,82
Total	82	2	148,58	38,7	100,85	193,5	997	174,99

**Tabela 85:** Interleucina 6 (pg/mL). Análise estatística por grupo.

#### 2.1.24.28. 25-Hidroxivitamina D (25(OH)Vit.D)

Os valores de referência são: deficiência grave <10ng/mL; deficiência moderada 10-29 ng/mL; normal 30-100ng/mL. No gráfico da figura 68 encontra-se expresso os resultados de todos os doentes estudados.



**Figura 68:** Distribuição dos valores da 25(OH)Vit.D (ng/mL) no total de doentes (grupo FEPP e grupo OA).

Os níveis da 25(OH)Vit.D (figura 69) revelam diferença com significado estatístico entre os dois grupos em estudo (teste Wilcoxon Mann-Whitney  $p=0,0269$ ).

Os níveis de 25(OH)Vit.D foram analisados em função dos valores de referência do laboratório, com 51,1% do total dos doentes a ter uma deficiência grave (Tabela 86). Existe um déficit grave em 66% dos doentes no grupo das FEPP e em 32,5% dos doentes do grupo de controlo.

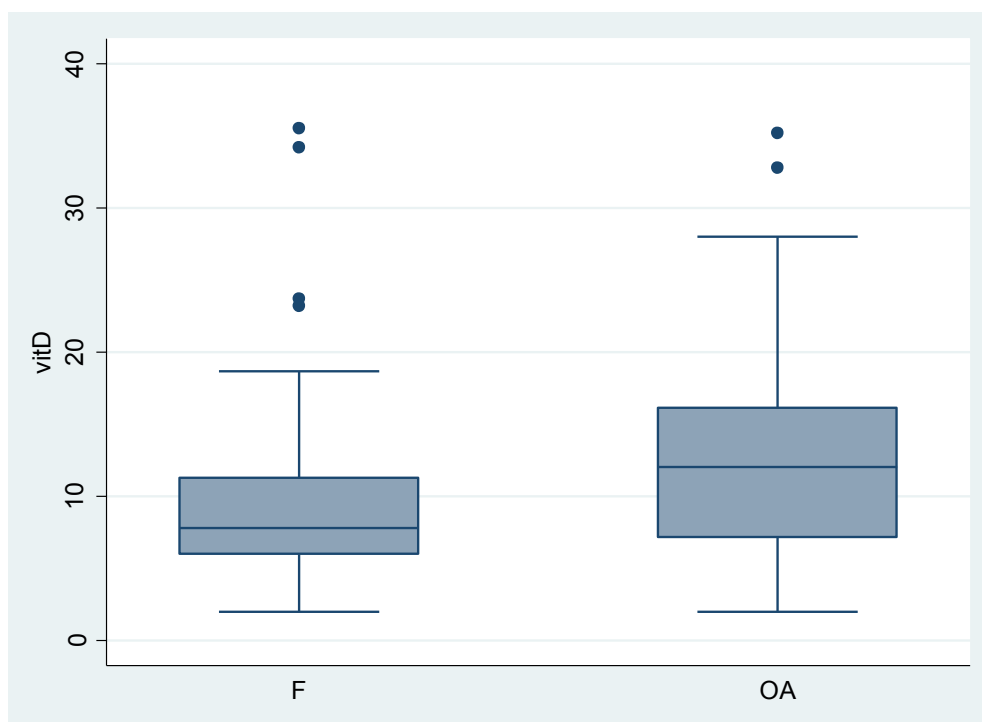


Figura 69: Gráfico da distribuição dos valores 25(OH)Vit.D (ng/mL) por grupo. F- fraturas da extremidade proximal do fêmur. OA- osteoartrose.

Nível sérico de 25 Hidroxivitamina D	FEPF	OA	Total
Défice grave (<10 ng/mL)	33 (66%)	13 (32,5%)	46 (51,1%)
Défice moderado (10-29 ng/mL)	15 (30%)	24 (60%)	39 (43,3%)
Valor Normal (30-100 ng/mL)	2 (4%)	3 (7,5%)	5 (5,6%)

Tabela 86: 25(OH)Vit.D. Classificação em função do nível serológico, por grupo.

#### 2.1.24.29.Triiodotironina Livre (FT3)

Os valores de referência são 2,30-4,20 pg/mL. A análise dos resultados está expressa na tabela 87. Verificou-se uma tendência para os valores serem mais baixos nos doentes com FEPP, sem contudo existir uma diferença com significado estatístico (teste t-Student,  $p = 0,0551$ ).

Triiodotironina Livre (FT3)	N	min	média	p25	p50 (mediana)	p75	max	dp
FEPP	48	1,19	2,21	1,85	2,22	2,565	3,35	0,47
OA	40	0,82	2,43	2,035	2,465	2,865	3,45	0,58
Total	88	0,82	2,31	1,915	2,285	2,69	3,45	0,53

**Tabela 87:** Triiodotironina livre (pg/mL). Análise estatística por grupo.

#### 2.1.24.30.Tiroxina Total (T4)

Os valores de referência são 4,5-10,9 µg/dL. A análise dos resultados está expressa na tabela 88. Não se identificou diferença com significado estatístico entre os dois grupos (teste Wilcoxon Mann-Whitney,  $p = 0,0979$ ).

Tiroxina Total (T4)	N	min	média	p25	p50 (mediana)	p75	max	dp
FEPP	49	0,78	1,31	1,08	1,19	1,3	6,3	0,76
OA	39	0,8	1,31	1,03	1,11	1,26	7,4	1,03
Total	88	0,78	1,31	1,05	1,175	1,285	7,4	0,88

**Tabela 88:** Tiroxina total (µg/dL). Análise estatística por grupo.

#### 2.1.24.31.Hormona Tireoestimulante (TSH)

Os valores de referência são 0,550-4,780 mUI/L. A análise dos resultados está expressa na tabela 89. Não se identificou diferença com significado estatístico entre os dois grupos (teste Wilcoxon Mann-Whitney,  $p = 0,4552$ ).

Hormona Tiroestimulante (TSH)	N	min	média	p25	p50 (mediana)	p75	max	dp
FEPF	48	0,0494	3,09	1,434	2,288	4,6565	13,588	2,48
OA	39	0,028	2,74	1,35	2,3	3,1	18,843	2,92
Total	87	0,028	2,93	1,37	2,3	3,36	18,843	2,68

**Tabela 89:** Hormona tireoestimulante (mUI/L). Análise estatística por grupo.

#### 2.1.24.32.Paratormona intacta (PTHi)

Os valores de referência são 6,50-36,80 pg/mL. A análise dos resultados está expressa na tabela 90. Não se identificou diferença com significado estatístico entre os dois grupos (teste Wilcoxon Mann-Whitney,  $p = 0,9796$ ).

Paratormona intacta (PTHi)	N	min	média	p25	p50 (mediana)	p75	max	dp
FEPF	42	6,6	30,93	21	28,85	38,6	67,7	13,56
OA	35	13,7	35,05	19,8	26,2	47,4	104	23,44
Total	77	6,6	32,80	20,7	28	41	104	18,69

**Tabela 90:** Paratormona intacta (pg/mL). Análise estatística por grupo.

#### 2.1.24.33.Osteocalcina

Os valores de referência são 15.0-46.0 µg/L. A análise dos resultados está expressa na tabela 91. Não se identificou diferença com significado estatístico entre os dois grupos (teste Wilcoxon Mann-Whitney,  $p = 0,6914$ ).

Osteocalcina	N	min	média	p25	p50 (mediana)	p75	max	dp
FEPF	48	5,1	14,50	9,65	14,3	17,75	30,7	5,87
OA	39	4,6	15,66	9,1	13	17,1	68,4	11,16
Total	87	4,6	15,02	9,5	13,6	17,7	68,4	8,62

**Tabela 91:** Osteocalcina (µg/L). Análise estatística por grupo.

#### 2.1.24.34.Creatinina urinária

A análise dos resultados está expressa na tabela 92. Não se identificou diferença com significado estatístico entre os dois grupos (teste Wilcoxon Mann-Whitney,  $p = 0,3248$ ).

Creatinina urina	N	min	média	p25	p50 (mediana)	p75	max	dp
FEPF	41	13	96,88	49	88	134	299	64,14
OA	34	9	78,88	46	77,5	103	161	40,02
Total	75	9	88,72	47	80	123	299	54,95

**Tabela 92:** Creatinina urinária (mg/dL). Análise estatística por grupo.

#### 2.1.24.35.Ferritina

Os valores de referência são 10-291 ng/mL. A análise dos resultados está expressa na tabela 93. Não se identificou diferença com significado estatístico entre os dois grupos (teste Wilcoxon Mann-Whitney,  $p = 0,3439$ ).

Ferritina	N	min	média	p25	p50 (mediana)	p75	max	dp
FEPF	37	38	205,59	85	141	207	801	177,40
OA	35	2,68	189,93	41	134	265	967	199,21
Total	72	2,68	197,98	74	135,5	246	967	187,14

**Tabela 93:** Ferritina (ng/mL). Análise estatística por grupo.

#### 2.1.24.36.Transferrina

Os valores de referência são 200-360 mg/dL. A análise dos resultados está expressa na tabela 94. Identificou-se uma diferença com significado estatístico entre os dois grupos em estudo (teste t-Student,  $p = 0,0031$ ).

Transferrina	N	min	média	p25	p50 (mediana)	p75	max	dp
FEPP	38	99	190,26	148	186	225	294	51,60
OA	37	47	234,16	176	250	278	361	71,45
Total	75	47	211,92	157	207	266	361	65,60

**Tabela 94:** Transferrina (mg/dL). Análise estatística por grupo.

#### 2.1.24.37. N-Telepéptidos do Colagénio tipo I – NTX

Os valores de referência são 3-63 nM Bce/mM creat. A análise dos resultados está expressa na tabela 95. Identificou-se uma diferença com significado estatístico entre os dois grupos em estudo (teste Wilcoxon Mann-Whitney,  $p = 0,0032$ ).

Colagénio	N	min	média	p25	p50 (mediana)	p75	max	dp
FEPP	16	83	188,25	92	146,5	229	545	129,79
OA	12	30	96,92	49	71,5	92	349	87,64
Total	28	30	149,11	82,5	95,5	181	545	120,86

**Tabela 95:** NTX (nM Bce/mM creat). Análise estatística por grupo.

#### 2.1.25. “Rayney-MacDonald Nutritional Index” (RMNI)

O RMNI utiliza os valores séricos da albumina e da transferrina para efetuar o cálculo (Capítulo III.3.). A análise dos resultados está expressa na tabela 96. Perante um valor igual ou inferior a zero considera-se a existência de desnutrição (tabela 97). Existe uma diferença com significado estatístico entre os dois grupos em estudo (teste t-Student,  $p = 0,0004$ )

RMNI	N	min	média	p25	p50 (mediana)	p75	max	dp
FEPP	37	-4,591	-0,85	-1,555	-0,767	0,138	1,136	1,16
OA	37	-2,387	0,29	-0,818	0,247	1,477	3,019	1,46
Total	74	-4,591	-0,28	-1,399	-0,4445	0,76	3,019	1,43

**Tabela 96:** RMNI. Análise estatística por grupo.



<b>RMNI</b>	<b>≤ 0</b>	<b>&gt; 0</b>	<b>Total</b>
<b>FEPF</b>	26 (70,3%)	11 (29,7%)	37 (100%)
<b>OA</b>	18 (48,6%)	19 (51,4%)	37 (100%)
<b>Total</b>	44 (59,5%)	30 (40,5%)	74 (100%)

**Tabela 97:** Percentagem de doentes com e sem desnutrição, por grupo de estudo. ≤ 0 – desnutrição. >0 sem desnutrição.

### **2.1.26. Resultados da biópsia muscular (MO)**

Foram realizadas 90 biópsias, 50 no grupo FEPF e 40 no grupo das OA. Das 50 biópsias realizadas houve 5 que por questões técnicas foram rejeitadas. Assim, os cálculos são realizados com base em 45 biópsias no grupo das FEPF e 40 no grupo da OA.

#### **2.1.26.1. Estudo qualitativo**

Os resultados aqui apresentados resultam da análise das lâminas com os métodos de coloração histológicos e histoquímicos, descritos no protocolo de processamento e leitura da biópsia muscular (Anexo 12) e com recurso à grelha de avaliação também descrita no mesmo protocolo.

##### **2.1.26.1.1. Disposição das fibras musculares**

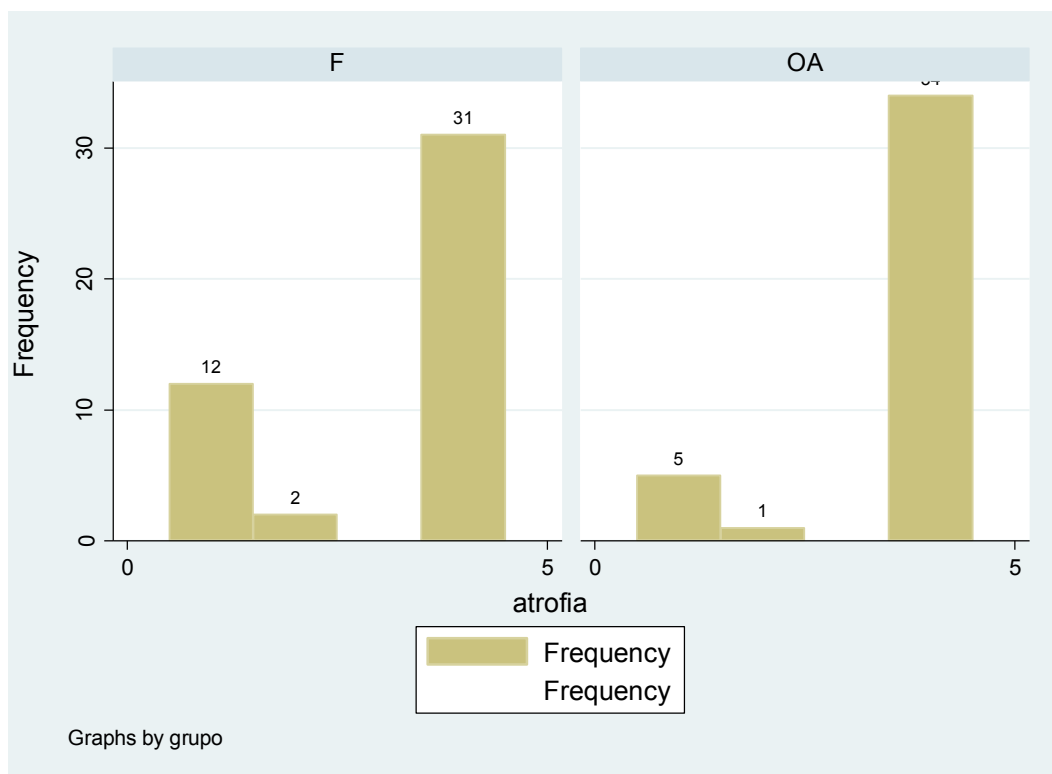
###### **2.1.26.1.1.1. Atrofia**

As preparações de músculo foram analisadas e classificadas em função da presença ou ausência de fibras atroficas: sem atrofia; atrofia de predomínio de

fibras tipo 2; atrofia de predomínio de fibras tipo 1 e atrofia sem predomínio de tipo de fibras (tabela 98 e figura 70)

<b>Atrofia</b>	<b>FEPF</b>	<b>OA</b>	<b>Total</b>
<b>Sem atrofia</b>	<b>12 (26,7%)</b>	<b>5 (12,5%)</b>	<b>17 (20%)</b>
<b>Atrofia predomínio tipo 2</b>	<b>2 (4,4%)</b>	<b>1 (2,5%)</b>	<b>3 (3,5%)</b>
<b>Atrofia predomínio tipo 1</b>	<b>0 (0%)</b>	<b>0 (0%)</b>	<b>0 (0%)</b>
<b>Atrofia sem predomínio tipo 1 ou 2</b>	<b>31 (68,9%)</b>	<b>34 (85%)</b>	<b>65 (76,5%)</b>
<b>Total</b>	<b>45 (100%)</b>	<b>40 (100%)</b>	<b>85 (100%)</b>

**Tabela 98:** Atrofia fibras musculares. Percentagem por grupo e tipo de atrofia.

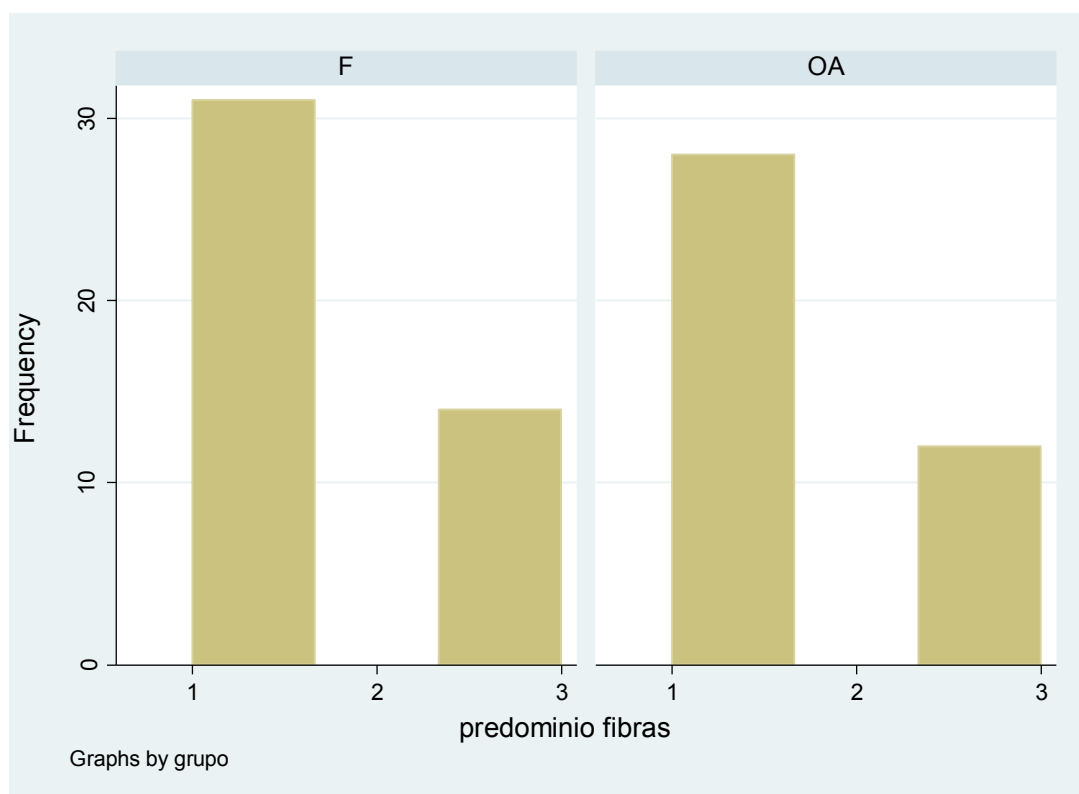


**Figura 70:** Histograma – Atrofia fibras musculares. F- fratura da extremidade proximal do fêmur. OA- osteoartrose da anca. 1- sem atrofia. 2- atrofia de predomínio tipo 2. 3- atrofia de predomínio tipo 1. 4- atrofia sem predomínio tipo 1 ou 2.

Não se identificaram diferenças entre o grupo de estudo e o grupo controle (Teste exato de Fisher  $p=0,242$ ).

#### 2.1.26.1.1.2. Predomínio de fibras

As preparações de músculo foram analisadas e classificadas em função do predomínio de células existentes em: predomínio tipo 1; predomínio tipo 2; e sem predomínio (Tabela 99 e figura 71). Não se encontrou diferença estatística entre os dois grupos (teste exato de Fisher  $p=1,000$ ).



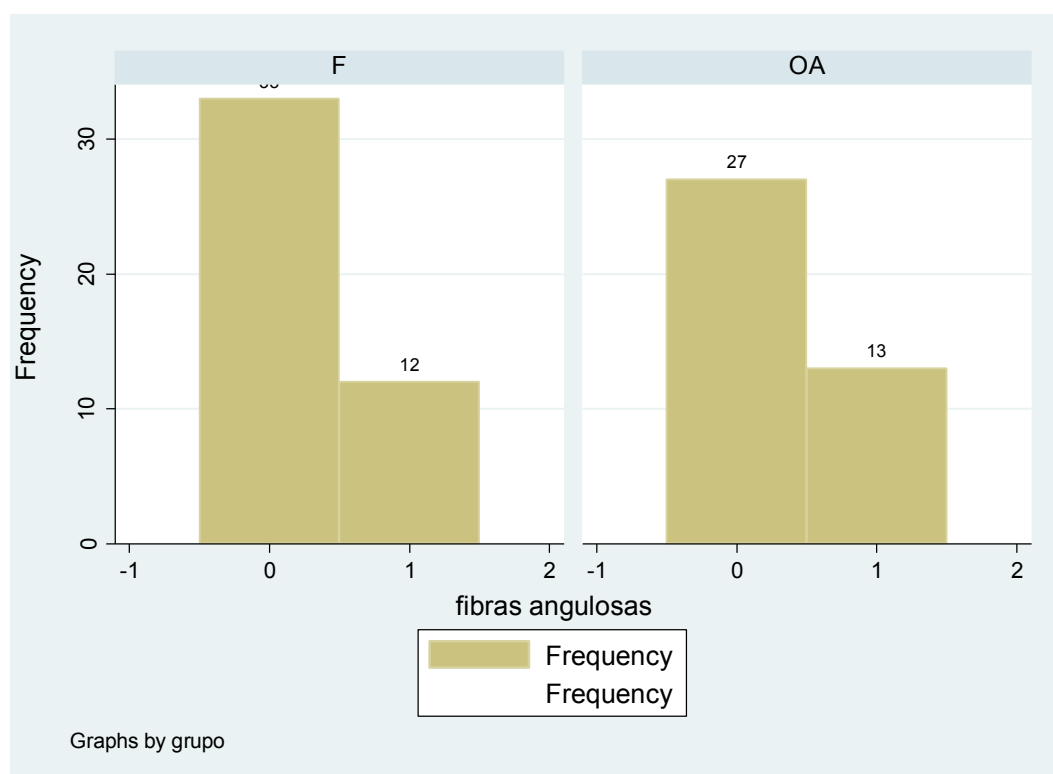
**Figura 71:** Histograma - Predomínio de fibras. F- fratura da extremidade proximal do fêmur. OA- osteoartrose da anca. 1- predomínio de fibras tipo 1. 2- predomínio de fibras tipo 2. 3-sem predomínio.

Predomínio de Fibras	FEPF	OA	Total
Tipo 1	31(68,9%)	28 (70%)	59 (69,4%)
Tipo 2	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Sem predomínio	14 (31,1%)	12 (30%)	26 (30,6%)
Total	45 (100%)	40 (100%)	85 (100%)

**Tabela 99:** Predomínio de fibras. Percentagens por grupo e tipo de predomínio.

### 2.1.26.1.1.3. Fibras angulosas

As preparações foram observadas e classificadas em função da presença ou ausência de fibras angulosas (Tabela 100 e figura 72). Não foram encontradas diferenças entre os dois grupos (teste exato de Fisher  $p=0,636$ ).



**Figura 72:** Histograma - Fibras angulosas. F- fratura da extremidade proximal do fêmur. OA- osteoartrose da anca. 0- ausência de fibras angulosas. 1- presença de fibras angulosas.

Fibras angulosas	FEPF	OA	Total
Presentes	12 (26,7%)	13 (32,5%)	25 (29,4%)
Ausentes	33 (73,3%)	27 (67,5%)	60 (70,6%)
Total	45 (100%)	40 (100%)	85 (100%)

**Tabela 100:** Fibras angulosas. Percentagens em função do grupo e presença ou ausência de fibras angulosas.

#### 2.1.26.1.1.4. Fibras arredondadas

As preparações foram observadas e classificadas em função da presença ou ausência de fibras arredondadas (Tabela 101 e figura 73). Não foram encontradas diferenças entre os dois grupos (teste exato de Fisher  $p=0,077$ ).

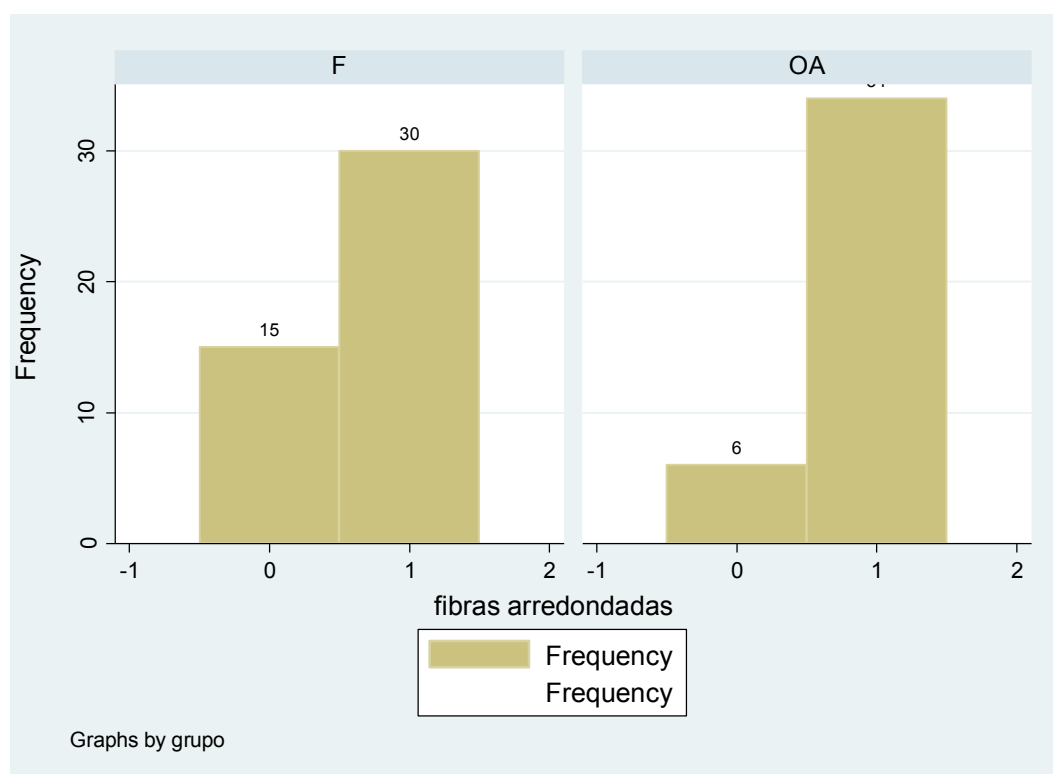


Figura 73: Histograma – fibras arredondadas. F- fratura da extremidade proximal do fêmur. OA- osteoartrose da anca. 0- ausência de fibras arredondadas. 1- presença de fibras arredondadas.

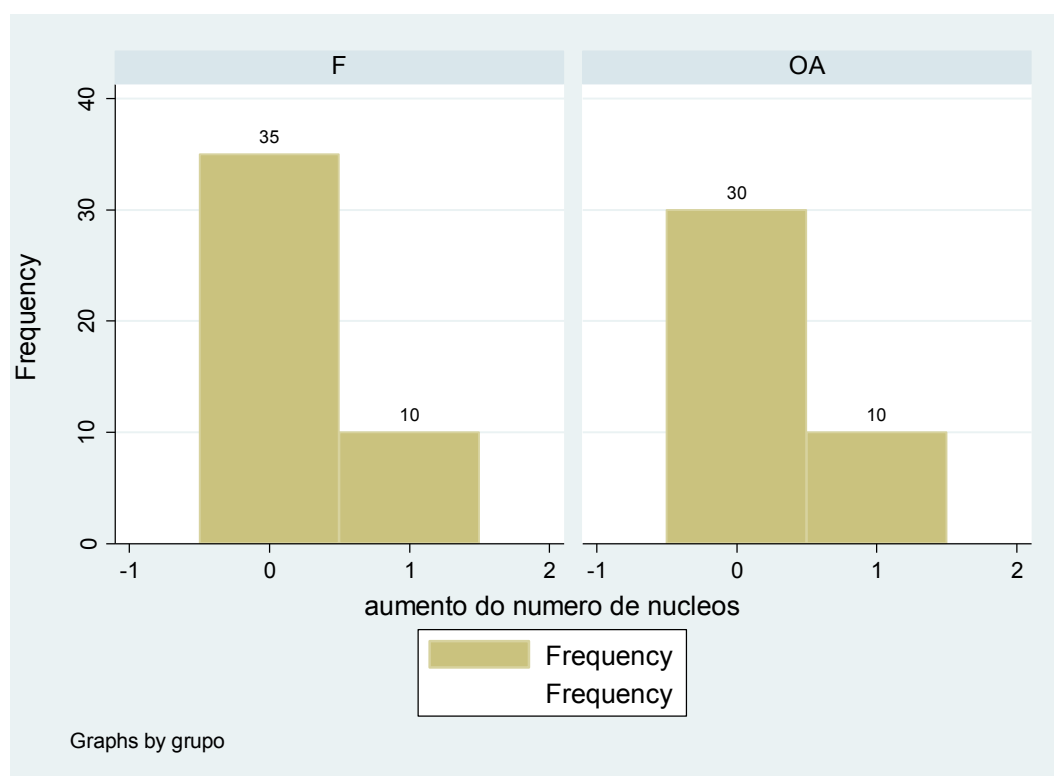
Fibras arredondadas	FEPP	OA	Total
Presentes	30 (66,7%)	34 (85%)	64(75,3%)
Ausentes	15 (33,3%)	6(15%)	21(24,7%)
Total	45(100%)	40(100%)	85 (100%)

**Tabela 101:** Fibras arredondadas. Percentagens em função do grupo e presença ou ausência de fibras arredondadas.

## 2.1.26.1.2. Núcleos

### 2.1.26.1.2.1. Aumento do número de núcleos

As preparações foram observadas e classificadas em função da presença ou ausência de aumento do número de núcleos (Tabela 102 e figura 74). Não foram encontradas diferenças entre os dois grupos (teste exato de Fisher  $p=0,802$ ).



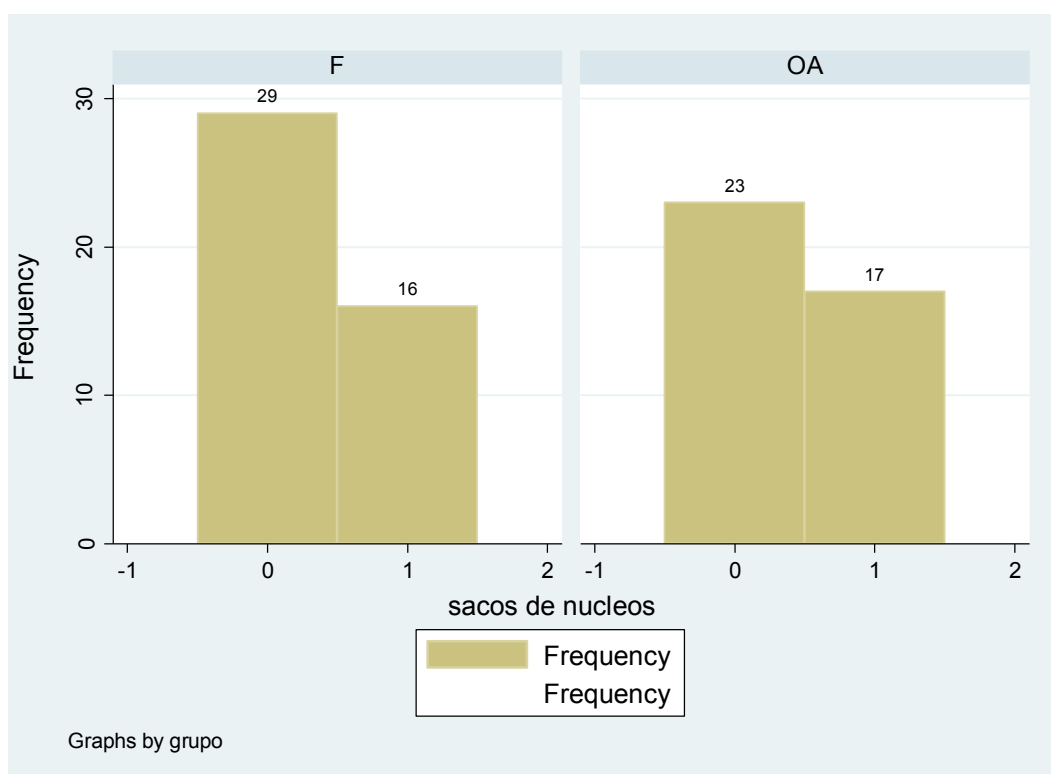
**Figura 74:** Histograma - Aumento do número de núcleos. F- fratura da extremidade proximal do fêmur. OA- osteoartrose da anca. 0- ausência de aumento do número de núcleos. 1- presença de aumento do número de núcleos.

Aumento número núcleos	FEPF	OA	Total
Presentes	10 (22,2%)	10 (25%)	20 (23,5%)
Ausentes	35 (77,8%)	30 (75%)	65 (76,5%)
Total	45 (100%)	40 (100%)	85 (100%)

**Tabela 102:** Aumento do número de núcleos. Percentagens em função do grupo e presença ou ausência de aumento do número de núcleos.

#### 2.1.26.1.2.2. Sacos de núcleos

As preparações foram observadas e classificadas em função da presença ou ausência de sacos de núcleos (Tabela 103 e figura 75). Não foram encontradas diferenças entre os dois grupos (teste exato de Fisher  $p=0,656$ ).



**Figura 75:** Histograma - Sacos de núcleos. F- fratura da extremidade proximal do fêmur. OA- osteoartrose da anca. 0- ausência de sacos de núcleos. 1- presença de sacos de núcleos.

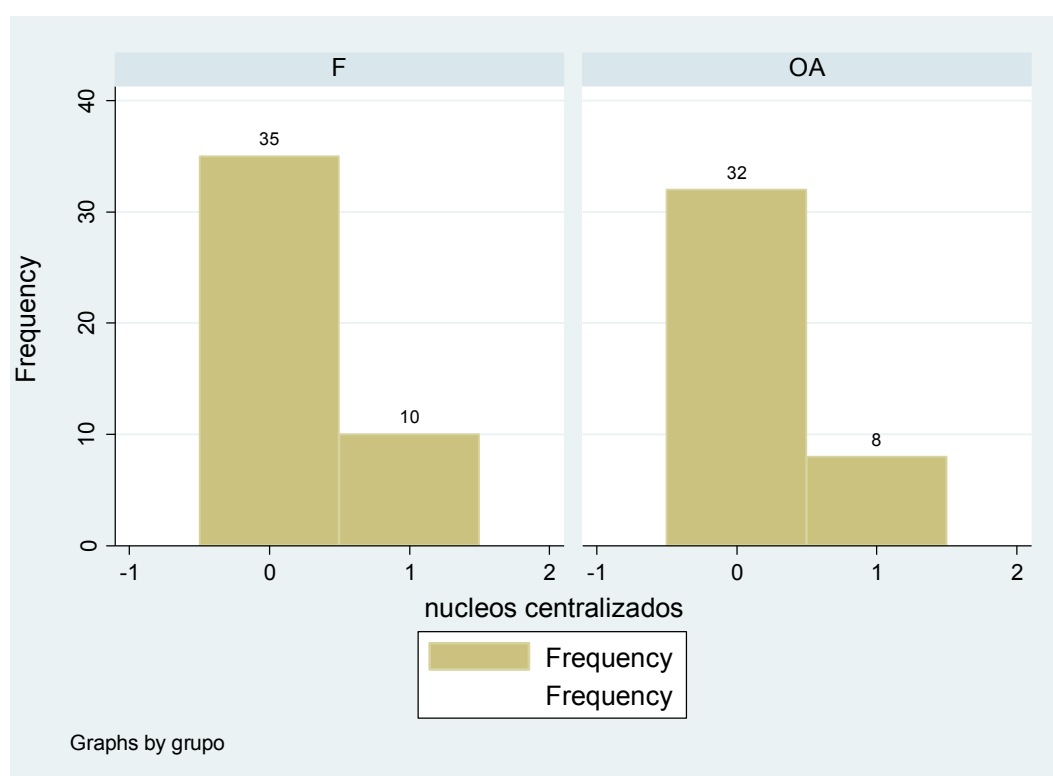


Sacos de núcleos	FEPF	OA	Total
Presentes	16 (35,6%)	17 (42,5%)	33 (38,8%)
Ausentes	29 (64,4%)	23 (57,5%)	52 (61,2%)
Total	45 (100%)	40 (100%)	85 (100%)

**Tabela 103:** Sacos de núcleos. Percentagens em função do grupo e presença ou ausência de sacos de núcleos.

### 2.1.26.1.2.3. Núcleos centralizados

As preparações foram observadas e classificadas em função da presença ou ausência de núcleos centralizados (Tabela 104 e figura 76). Não foram encontradas diferenças entre os dois grupos (teste exato de Fisher  $p=1,00$ ).



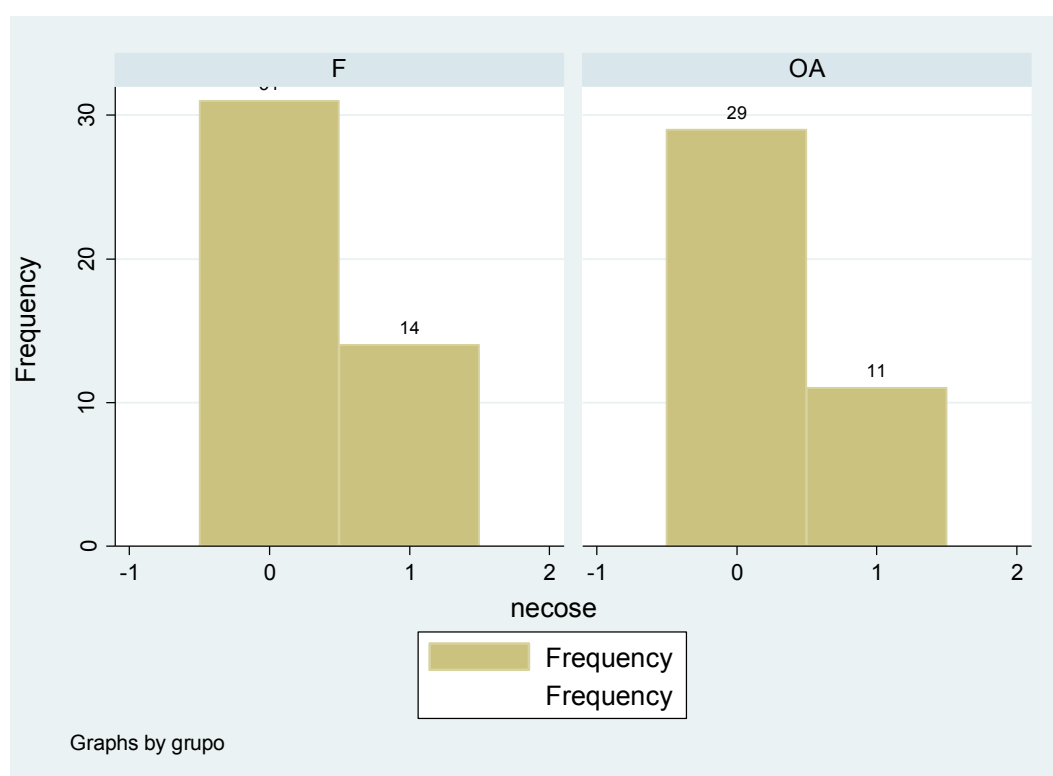
**Figura 76:** Histograma - Núcleos centralizados. F- fratura da extremidade proximal do fêmur. OA- osteoartrose da anca. 0- ausência de núcleos centralizados. 1- presença de núcleos centralizados.

Núcleos centralizados	FEPF	OA	Total
Presentes	35 (77,8%)	32(80%)	67 (78,8%)
Ausentes	10 (22,2%)	8 (20%)	18 (21,2%)
Total	45 (100%)	40 (100%)	85 (100%)

**Tabela 104:** Núcleos centralizados. Percentagens em função do grupo e presença ou ausência de núcleos centralizados.

### 2.1.26.1.3. Necrose

As preparações foram observadas e classificadas em função da presença ou ausência de necrose (Tabela 105 e figura 77). Não foram encontradas diferenças entre os dois grupos (teste exato de Fisher  $p=0,813$ ).



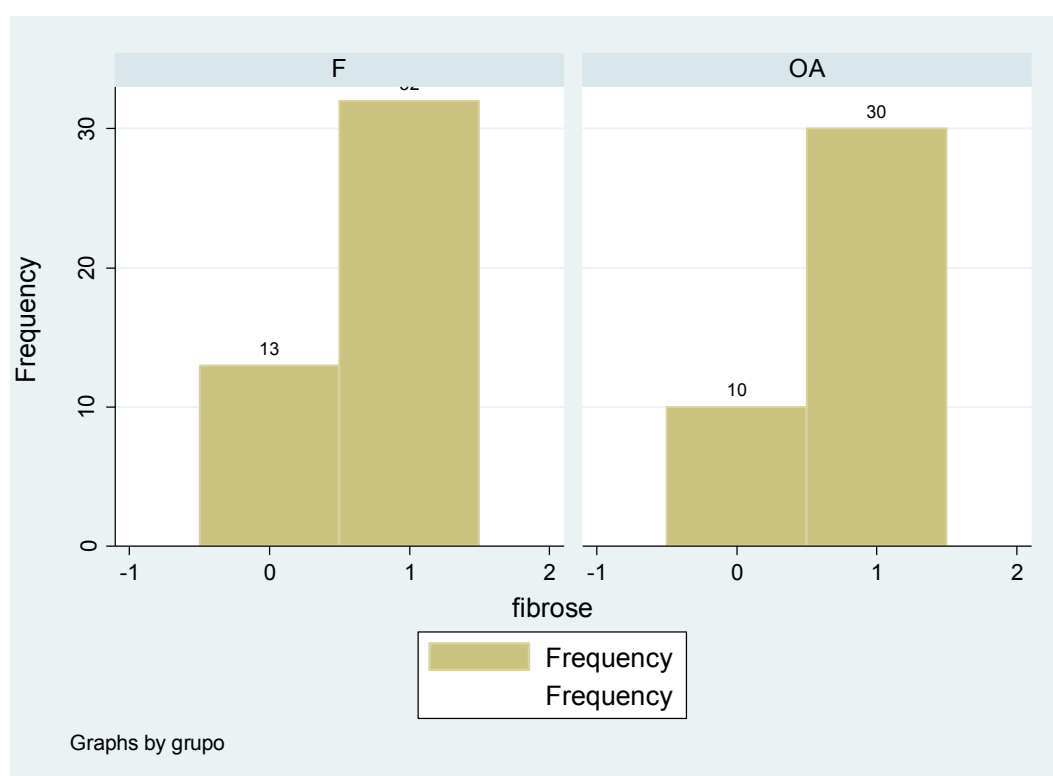
**Figura 77:** Histograma - Necrose. F- fratura da extremidade proximal do fêmur. OA- osteoartrose da anca. 0- ausência de necrose. 1- presença de necrose.

Necrose	FEPF	OA	Total
Presentes	14 (31,1%)	11 (27,5%)	25 (29,4%)
Ausentes	31 (68,9%)	29 (72,5%)	60 (70,6%)
Total	45 (100%)	40 (100%)	85 (100%)

**Tabela 105:** Necrose. Percentagens em função do grupo e presença ou ausência de necrose.

#### 2.1.26.1.4. Fibrose

As preparações foram observadas e classificadas em função da presença ou ausência de fibrose (Tabela 106 e figura 78). Não foram encontradas diferenças entre os dois grupos (teste exato de Fisher  $p=0,808$ ).



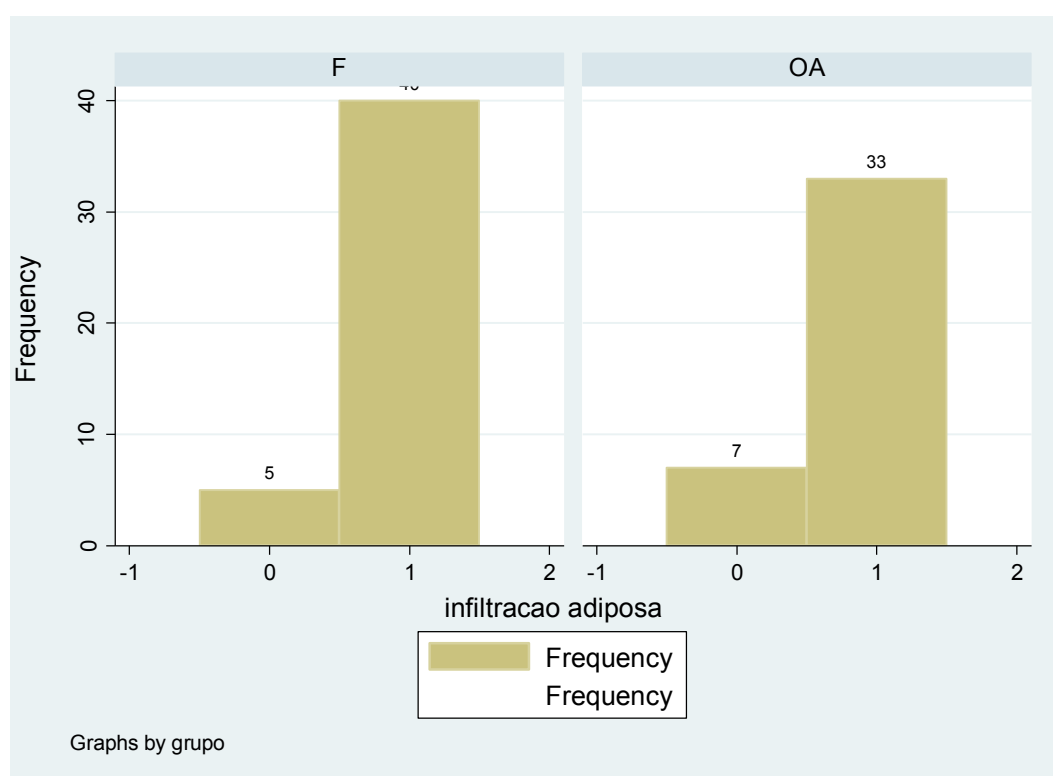
**Figura 78:** Histograma – Fibrose. F- fratura da extremidade proximal do fêmur. OA- osteoartrose da anca. 0- ausência de fibrose. 1- presença de fibrose.

Fibrose	FEPF	OA	Total
Presente	32 (71,1%)	30 (75%)	62 (72,9%)
Ausente	13 (28,9%)	10 (25%)	23 (27,1%)
Total	45 (100%)	40 (100%)	85 (100%)

**Tabela 106:** Fibrose. Percentagens em função do grupo e presença ou ausência de fibrose.

#### 2.1.26.1.5. Infiltração adiposa

As preparações foram observadas e classificadas em função da presença ou ausência de infiltração adiposa (Tabela 107 e figura 79). Não foram encontradas diferenças entre os dois grupos (teste exato de Fisher  $p=0,535$ ).



**Figura 79:** Histograma – Infiltração adiposa. F- fratura da extremidade proximal do fêmur. OA- osteoartrose da anca. 0- ausência de infiltração adiposa. 1- presença de infiltração adiposa.

Infiltração adiposa	FEPF	OA	Total
Presente	40 (88,9%)	33 (82,5%)	73 (85,9%)
Ausente	5 (11,1%)	7 (17,5%)	12 (14,1%)
Total	45 (100%)	40 (100%)	85 (100%)

**Tabela 107:** Infiltração adiposa. Percentagens em função do grupo e presença ou ausência de infiltração adiposa.

#### 2.1.26.1.6. Fibras COX negativas

As preparações foram observadas e classificadas em função da presença ou ausência fibras COX negativas (Tabela 108 e figura 80). Não foram encontradas diferenças entre os dois grupos (Teste exato de Fisher  $p=0,458$ ).

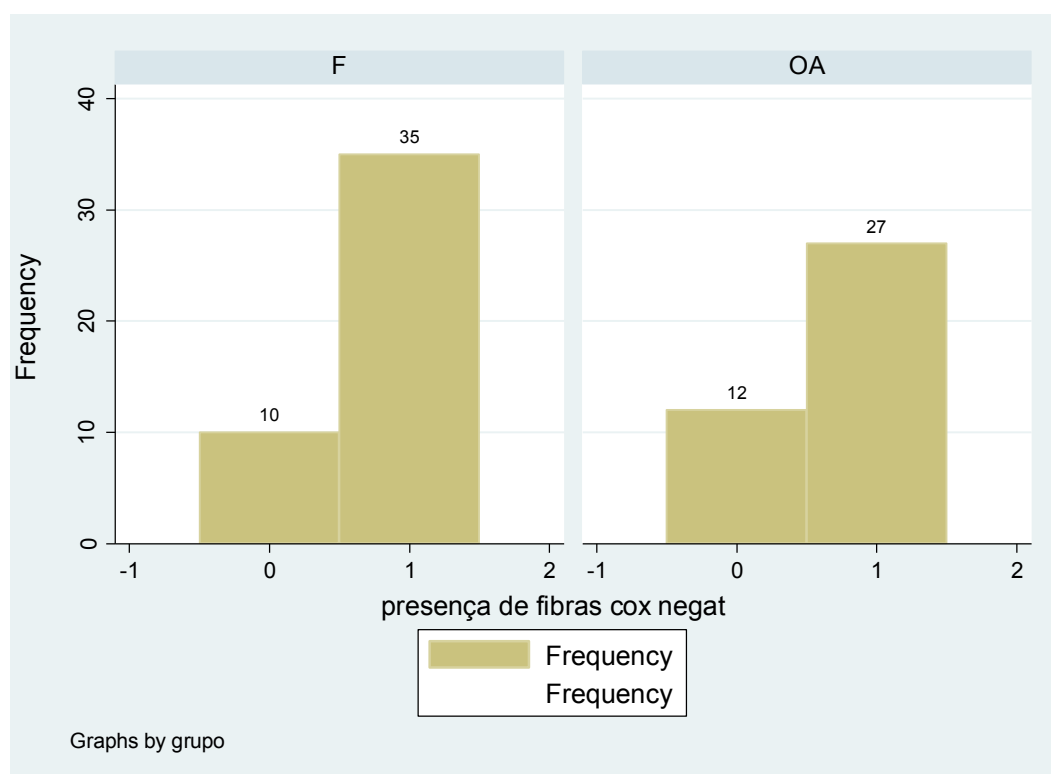
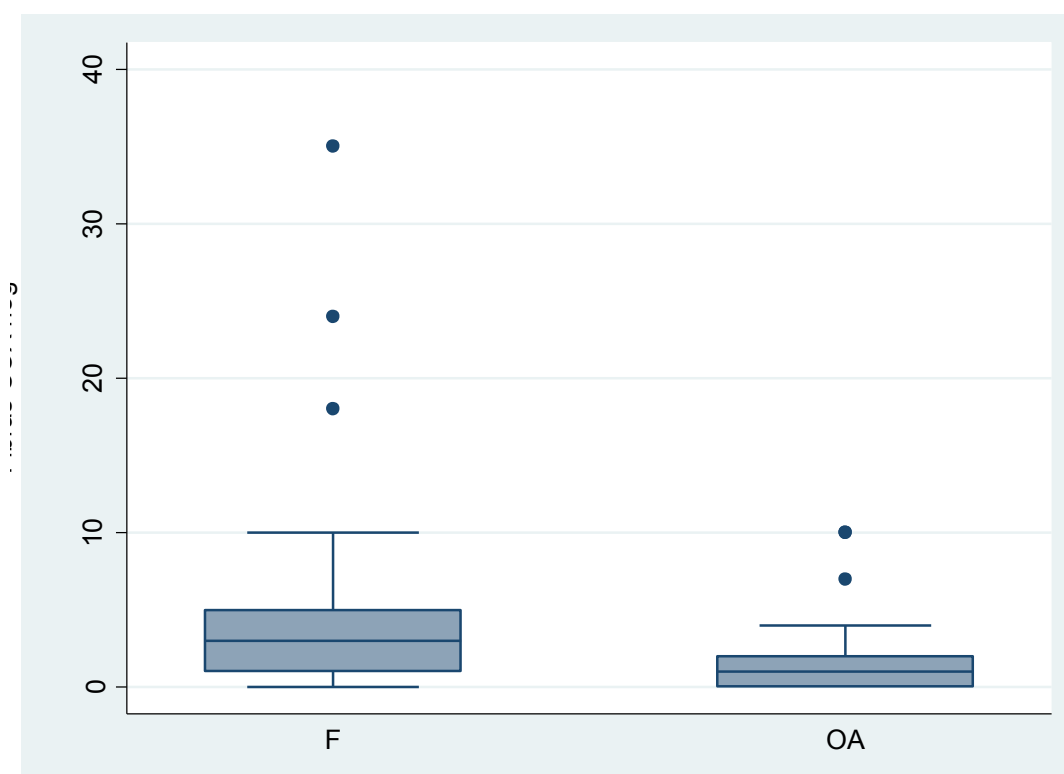


Figura 80: Histograma – Fibras COX negativas. F- fratura da extremidade proximal do fêmur. OA- osteoartrose da anca. 0- ausência de fibras COX negativas. 1- presença de fibras COX negativas.

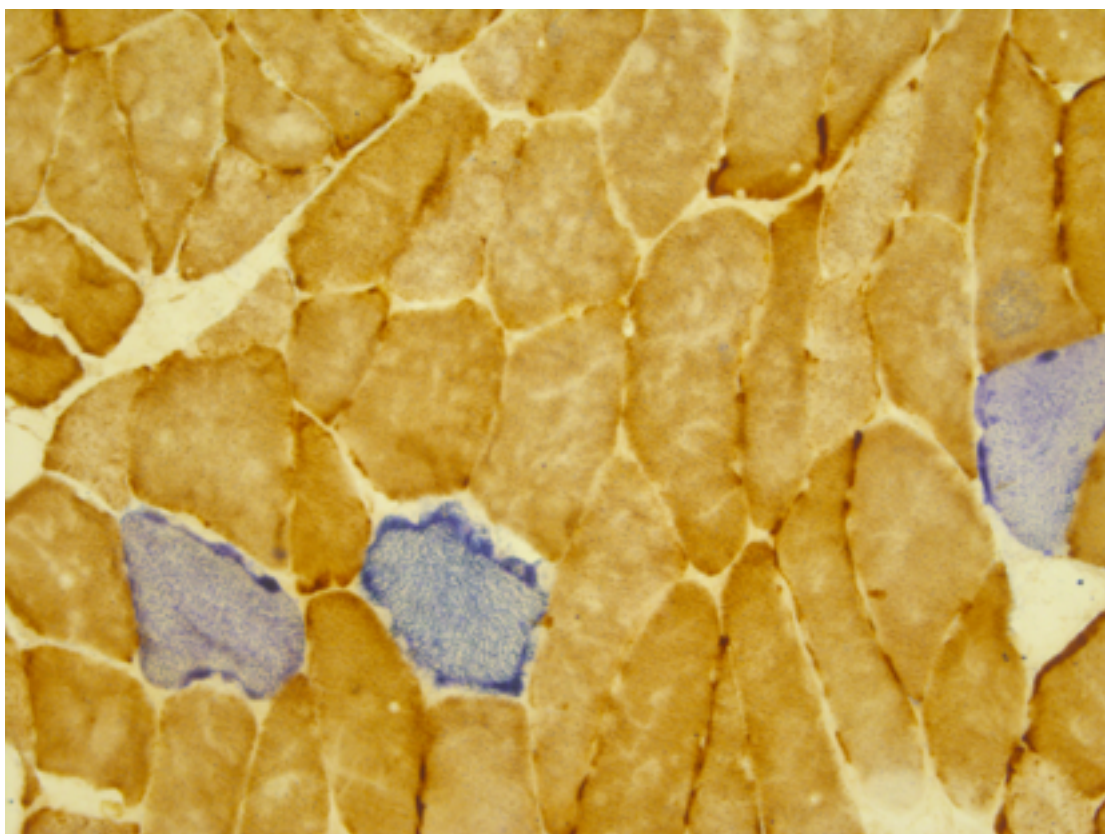
Fibras COX negativas	FEPF	OA	Total
Presentes	35 (77,8%)	27 (69,2%)	62 (73,8%)
Ausentes	10 (22,2%)	12 (30,8%)	22 (26,2%)
Total	45 (100%)	40 (100%)	85 (100%)

**Tabela 108:** Fibras COX negativas. Percentagens em função do grupo e presença ou ausência de fibras COX negativas.

Foi ainda feita uma análise pelo número de fibras COX negativas por biópsia (Figura 81 e 82). A análise estatística deste elemento permitiu concluir que existe uma diferença estatisticamente muito significativa entre o grupo das FEPF e o grupo de controlo (Mann-Whitney  $p=0,0002$ ). O grupo das FEPF tem um maior número de fibras COX negativas.



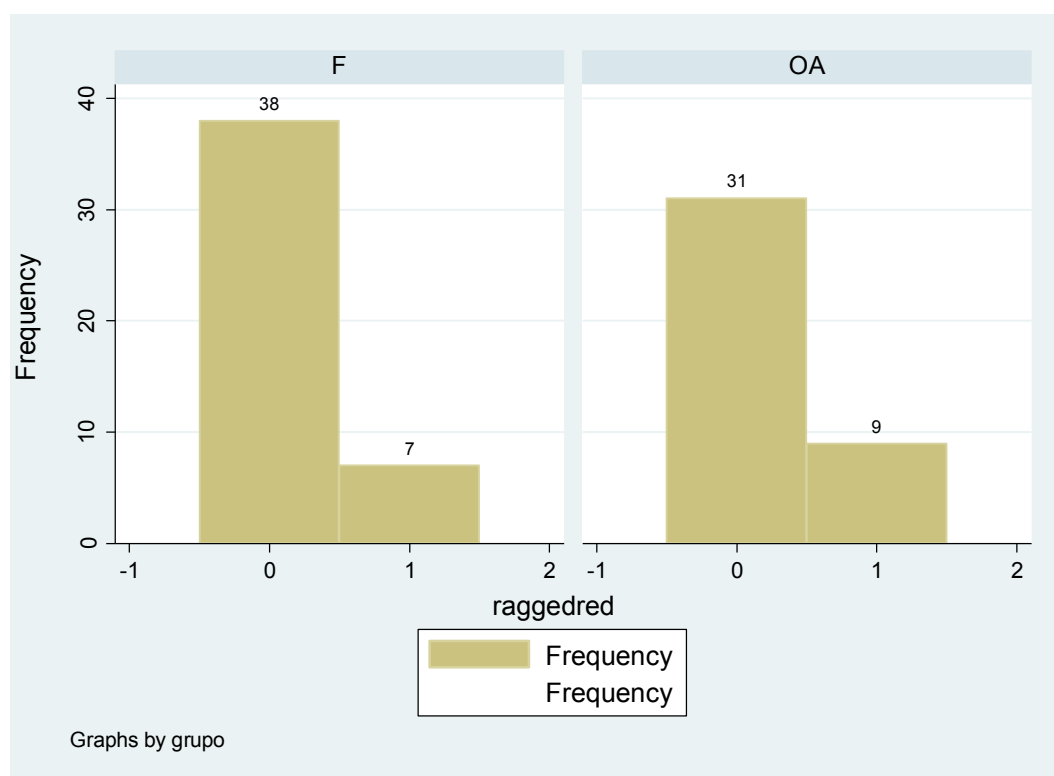
**Figura 81:** Gráfico da distribuição de fibras COX negativas por grupo. F- fratura da extremidade proximal do fémur. OA- osteoartrose da anca.



**Figura 82:** Imagem histológica do músculo médio glúteo. Doente número 9 do grupo das FEPPF. As fibras COX negativas são identificadas pela sua coloração azulada. (COX-SDH 400X)

### 2.1.26.1.7. “Ragged red fibers”

As preparações foram observadas e classificadas em função da presença ou ausência de “Ragged red fibers” (Tabela 109 e figura 83). Não foram encontradas diferenças entre os dois grupos (Teste exato de Fisher  $p=0,579$ ).



**Figura 83:** Histograma – “Ragged red fibers”. F- fratura da extremidade proximal do fêmur. OA - osteoartrose da anca. 0 - ausência de “Ragged red fibers”. 1- presença de “Ragged red fibers”.

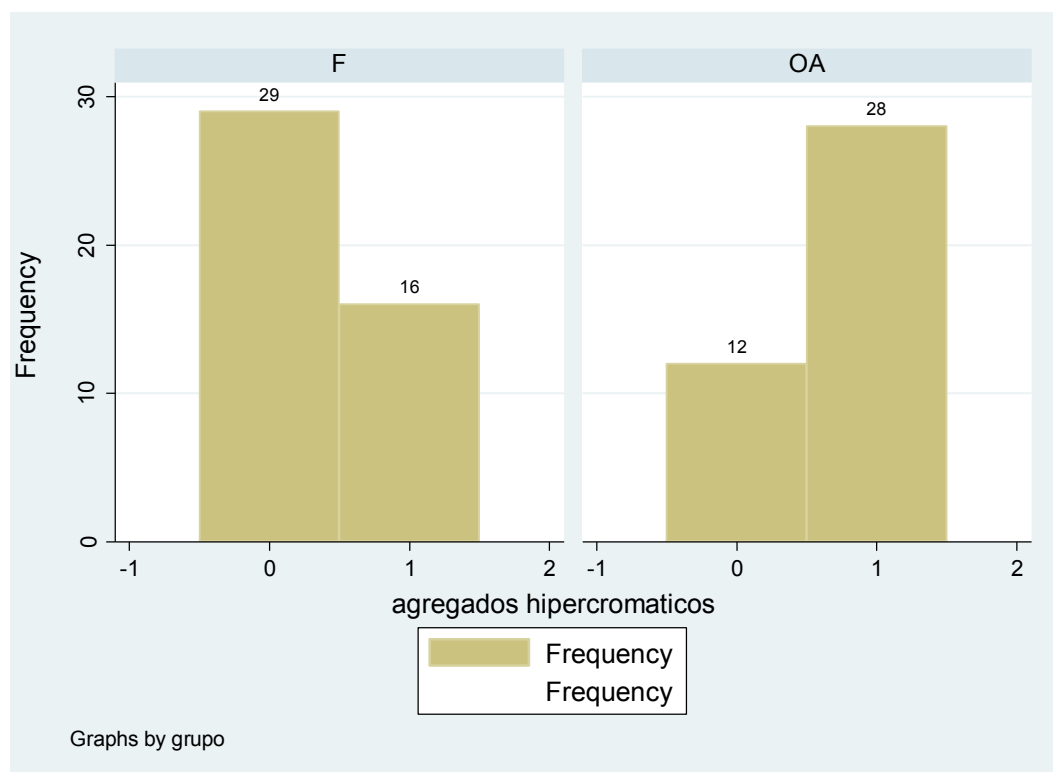
“Ragged red fibers”	FEPP	OA	Total
Presentes	7 (15,6%)	9 (22,5%)	16(18,8%)
Ausentes	38 (84,4%)	31(77,5%)	69 (81,2%)
Total	45 (100%)	40 (100%)	85 (100%)

**Tabela 109:** “Ragged red fibers”. Percentagens em função do grupo e presença ou ausência de “Ragged red fibers”.



### 2.1.26.1.8. Agregados hipercromáticos

As preparações foram observadas e classificadas em função da presença ou ausência de agregados hipercromáticos (Tabela 110 e figura 84). Foram encontradas diferenças estatísticas muito significativas entre os dois grupos (Teste exato de Fisher  $p=0,002$ ).



**Figura 84:** Histograma – Agregados hipercromáticos. F- fratura da extremidade proximal do fêmur. OA - osteoartrose da anca. 0- ausência de agregados hipercromáticos. 1- presença de agregados hipercromáticos.

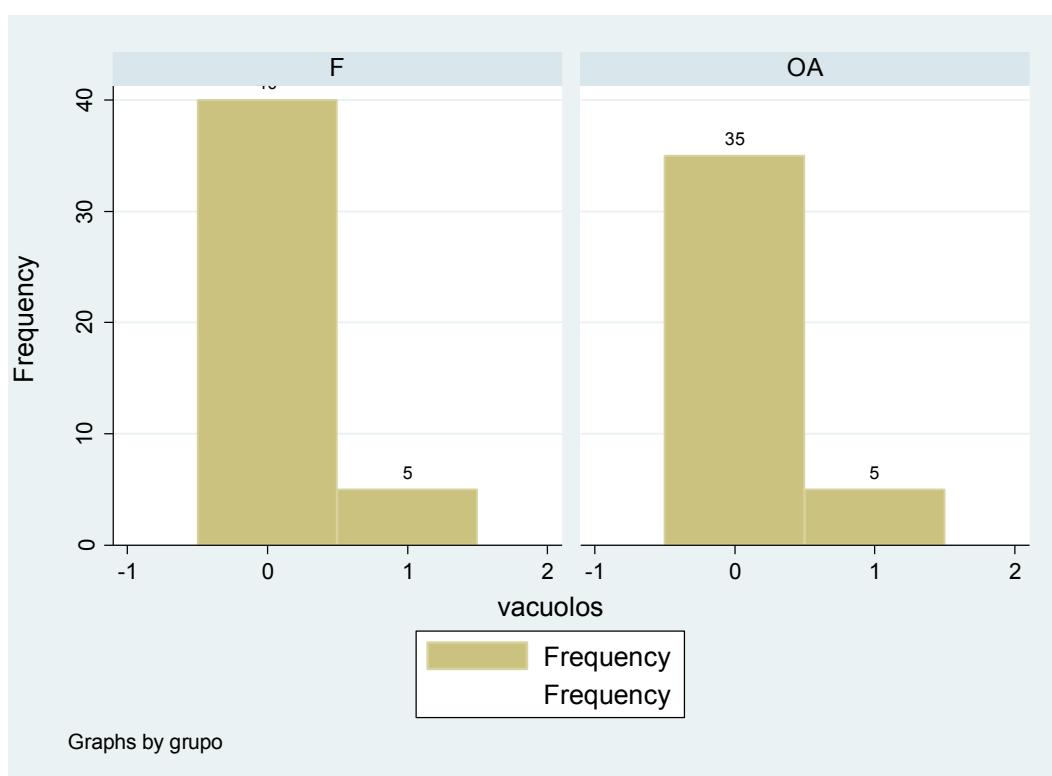
Agregados hipercromáticos	FEPF	OA	Total
Presentes	16(35,6%)	28(70%)	44(51,8%)
Ausentes	29(64,4%)	12 (30%)	41(48,2%)
Total	45 (100%)	40 (100%)	85 (100%)

**Tabela 110:** Agregados hipercromáticos. Percentagens em função do grupo e presença ou ausência de agregados hipercromáticos.

## 2.1.26.1.9. Alterações da estrutura interna

### 2.1.26.1.9.1. Vacúolos (HE e TG)

As preparações foram observadas e classificadas em função da presença ou ausência de vacúolos (Tabela 111 e figura 85). Não foram encontradas diferenças entre os dois grupos (Teste exato de Fisher  $p=1,000$ ).



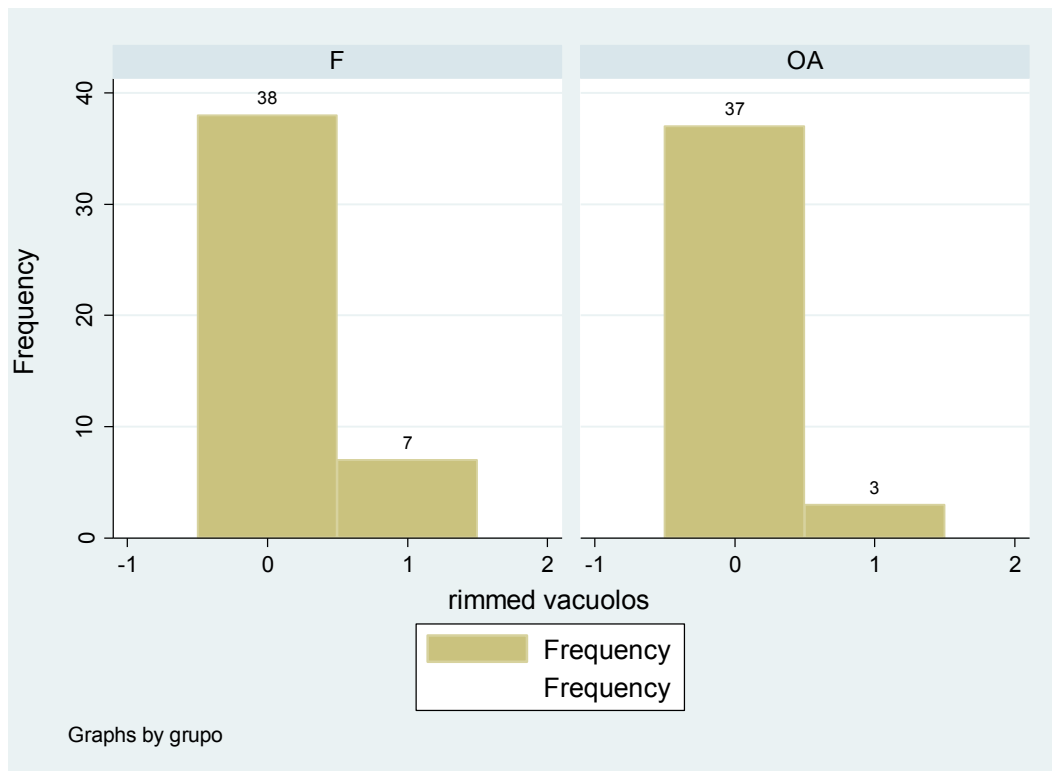
**Figura 85:** Histograma – Vacúolos. F- fratura da extremidade proximal do fêmur. OA - osteoartrose da anca. 0- ausência de vacúolos. 1- presença de vacúolos.

Vacúolos	FEPF	OA	Total
Presentes	5 (11,1%)	5 (12,5%)	10(11,8%)
Ausentes	40 (88,9%)	35 (87,5%)	75(88,2%)
Total	45 (100%)	40 (100%)	85 (100%)

**Tabela 111:** Vacúolos. Percentagens em função do grupo e presença ou ausência de vacúolos.

### 2.1.26.1.9.2. “Rimmed-vacuoles”

As preparações foram observadas e classificadas em função da presença ou ausência de “Rimmed-vacuoles” (Tabela 112 e figura 86). Não foram encontradas diferenças entre os dois grupos (Teste exato de Fisher  $p=0,322$ ).



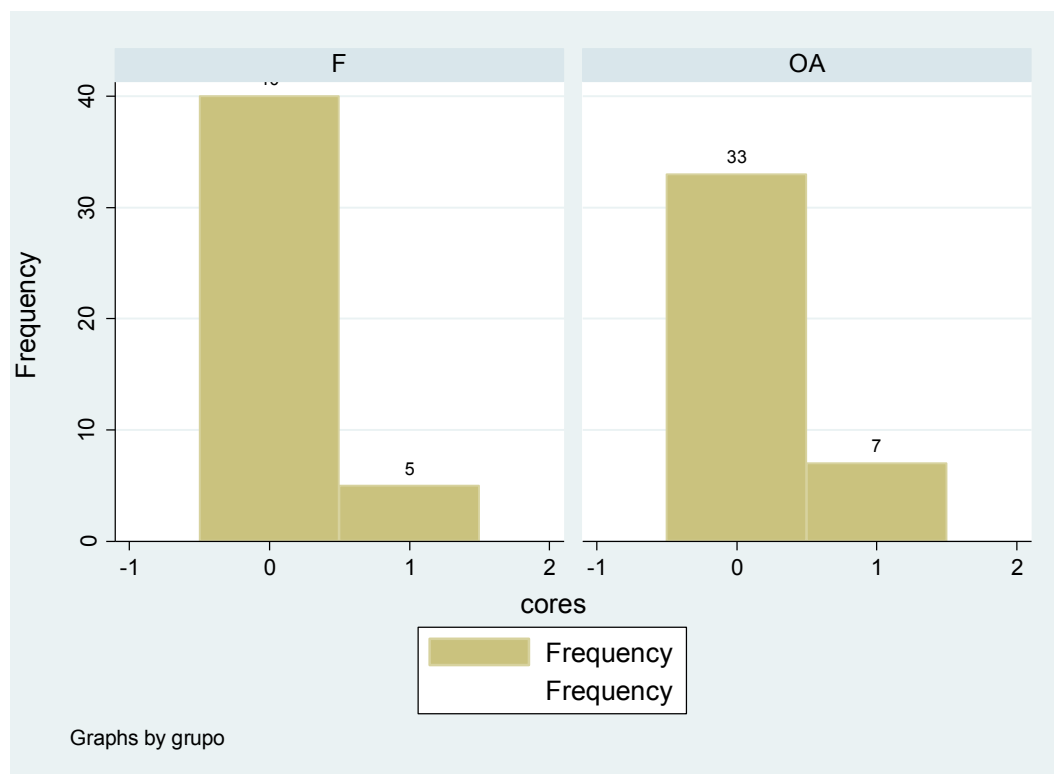
**Figura 86:** Histograma - “Rimmed-vacuoles”. F- fratura da extremidade proximal do fêmur. OA- osteoartrose da anca. 0- ausência de “Rimmed-vacuoles”. 1- presença de “Rimmed-vacuoles”.

“Rimmed Vacuoles”	FEPF	OA	Total
Presentes	7 (15,6%)	3 (7,5%)	10 (11,8%)
Ausentes	38 (84,4%)	37 (92,5%)	75(88,2%)
Total	45 (100%)	40 (100%)	85 (100%)

**Tabela 112:** “Rimmed-vacuoles”. Percentagens em função do grupo e presença ou ausência de “Rimmed-vacuoles”.

### 2.1.26.1.9.3. “Cores”

As preparações foram observadas e classificadas em função da presença ou ausência de “cores” (Tabela 113 e figura 87). Não foram encontradas diferenças entre os dois grupos (Teste exato de Fisher  $p=0,535$ ).



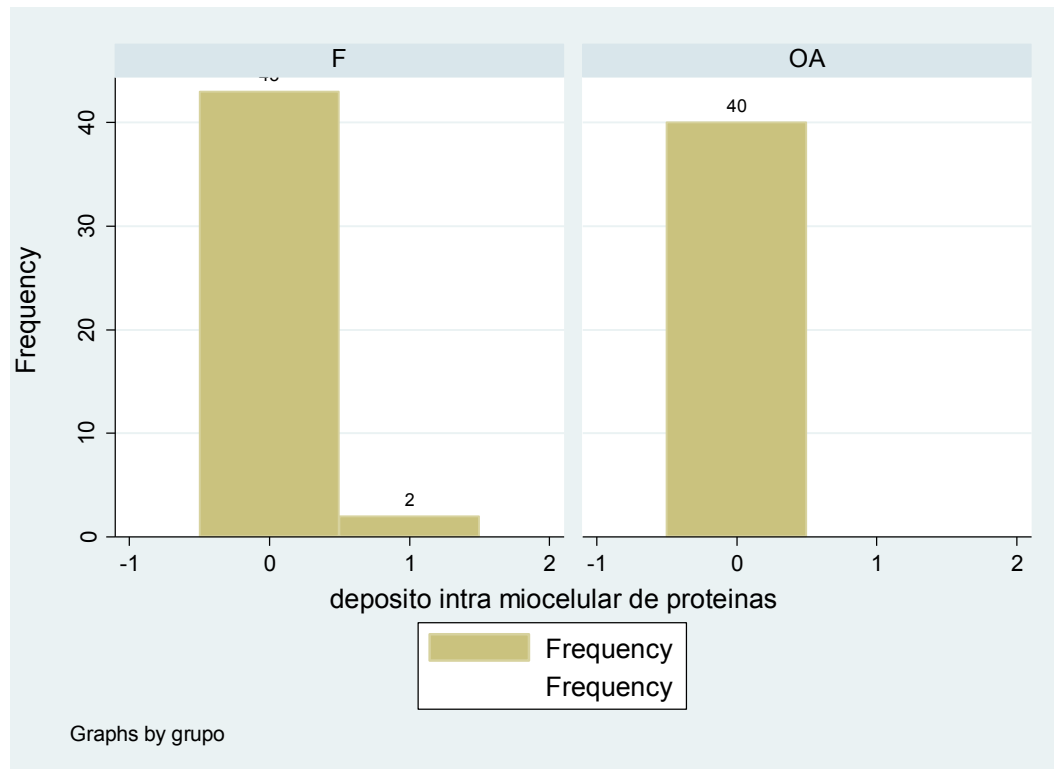
**Figura 87:** Histograma - “Cores”. F- fratura da extremidade proximal do fêmur. OA - osteoartrose da anca. 0- ausência de “Cores”. 1- presença de “Cores”.

“Cores”	FEPF	OA	Total
Presentes	5 (11,1%)	7 (17,5%)	12 (14,1%)
Ausentes	40 (88,9%)	33 (82,5%)	73 (85,9%)
Total	45 (100%)	40 (100%)	85 (100%)

**Tabela 113:** “Cores”. Percentagens em função do grupo e presença ou ausência de “Cores”.

#### 2.1.26.1.9.4. Depósitos intramiocelulares

As preparações foram observadas e classificadas em função da presença ou ausência de depósitos intramiocelulares (Tabela 114 e figura 88). Não foram encontradas diferenças entre os dois grupos (Teste exato de Fisher  $p=0,496$ ).



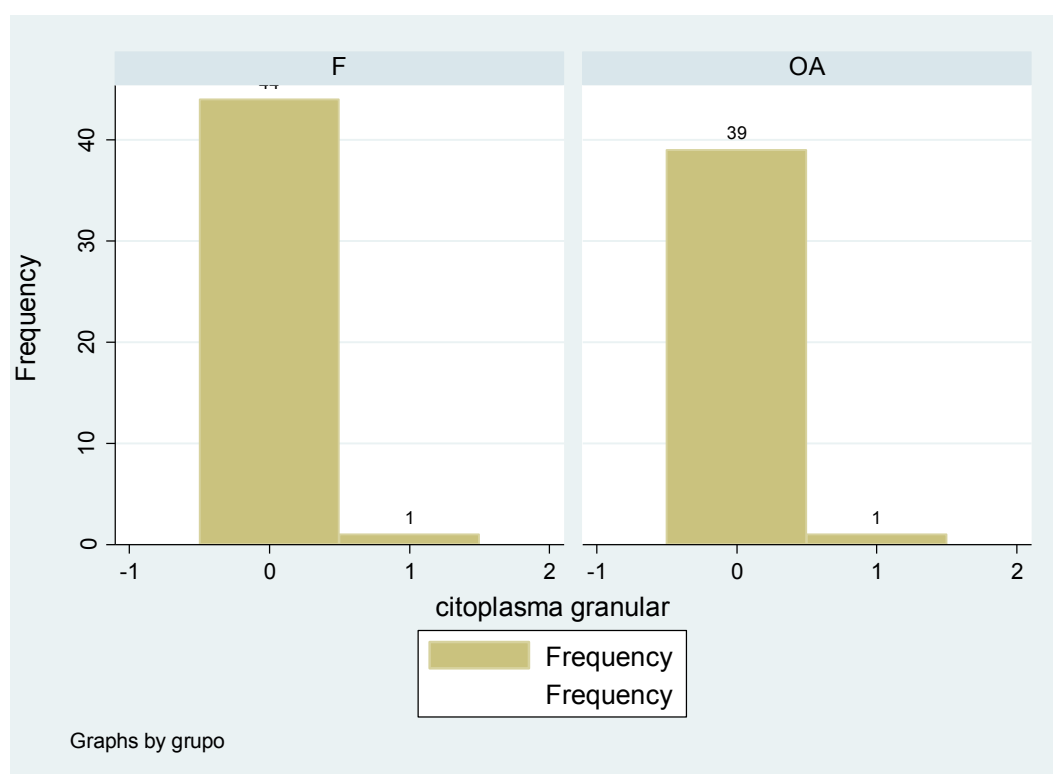
**Figura 88:** Histograma – Depósitos intramiocelulares. F- fratura da extremidade proximal do fêmur. OA - osteoartrose da anca. 0- ausência de depósitos intramiocelulares. 1- presença de depósitos intramiocelulares.

Depósitos intramiocelulares	FEPF	OA	Total
Presentes	2 (4,4%)	0 (0%)	2 (2,3%)
Ausentes	43 (95,6%)	40 (100%)	83 (97,7%)
Total	45 (100%)	40 (100%)	85 (100%)

**Tabela 114:** Depósitos intramiocelulares. Percentagens em função do grupo e presença ou ausência de depósitos intramiocelulares.

### 2.1.26.1.9.5. Citoplasma granular

As preparações foram observadas e classificadas em função da presença ou ausência de citoplasma granular (Tabela 115 e figura 89). Não foram encontradas diferenças entre os dois grupos (Teste exato de Fisher  $p=1,000$ ).



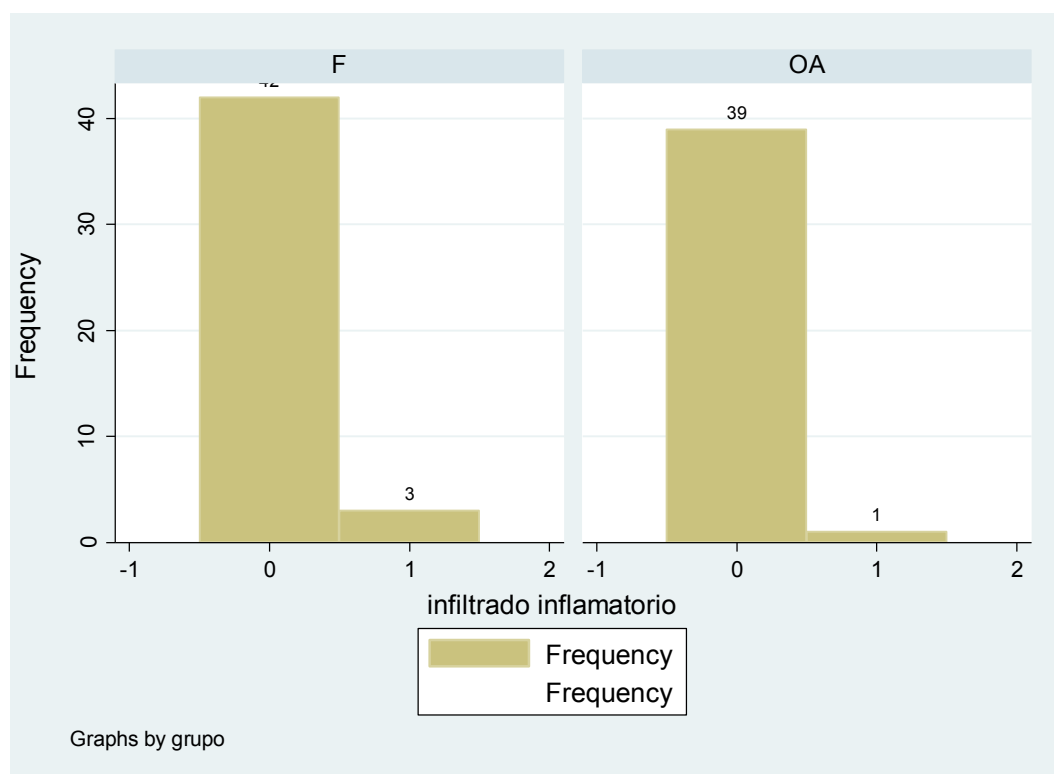
**Figura 89:** Histograma – Citoplasma granular. F - fratura da extremidade proximal do fêmur. OA - osteoartrose da anca. 0- ausência de citoplasma granular 1- presença de citoplasma granular.

Citoplasma granular	FEPP	OA	Total
Presentes	1 (2,2%)	1 (2,5%)	2 (2,3%)
Ausentes	44 (97,8%)	39 (97,5%)	83 (97,7%)
Total	45 (100%)	40 (100%)	85 (100%)

**Tabela 115:** Citoplasma granular. Percentagens em função do grupo e presença ou ausência de citoplasma granular.

### 2.1.26.1.10. Infiltrado inflamatório

As preparações foram observadas e classificadas em função da presença ou ausência de Infiltrado inflamatório (Tabela 116 e figura 90). Não foram encontradas diferenças entre os dois grupos (Teste exato de Fisher  $p=0,619$ ).



**Figura 90:** Histograma – Infiltrado inflamatório. F- fratura da extremidade proximal do fêmur. OA- osteoartrose da anca. 0- ausência de infiltrado inflamatório 1- presença de infiltrado inflamatório.

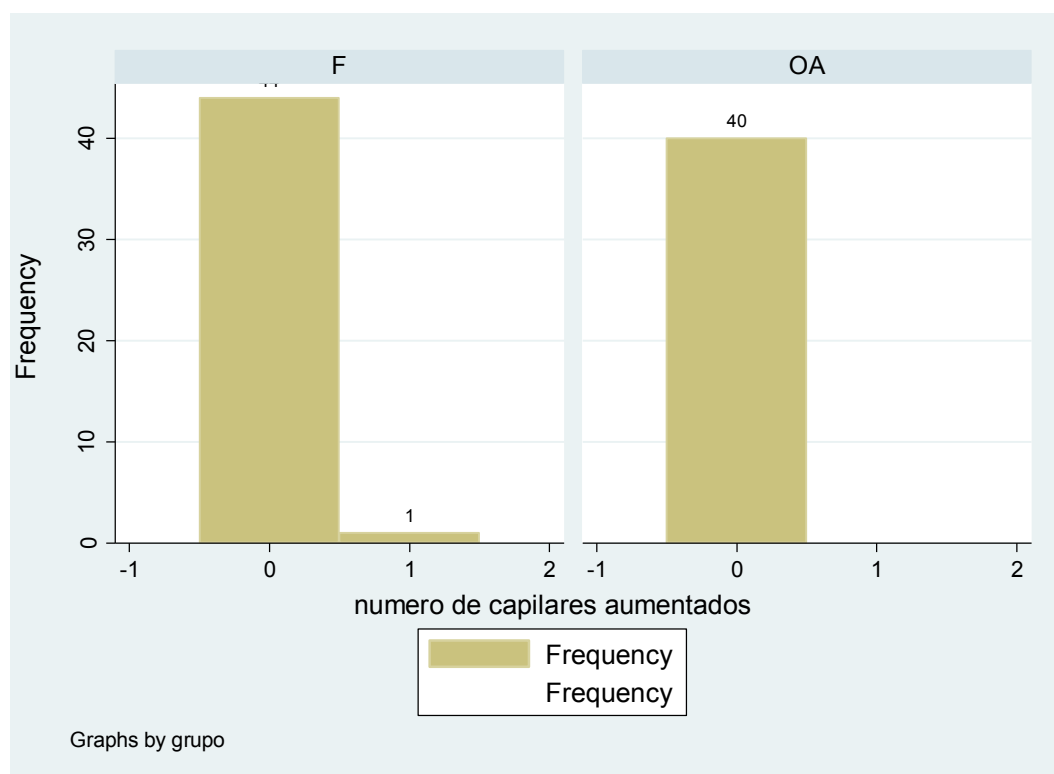
Infiltrado Inflamatório	FEPF	OA	Total
Presentes	3 (6,7%)	1 (2,5%)	4 (4,7%)
Ausentes	42 (93,3%)	39 (97,5%)	81 (95,3%)
Total	45 (100%)	40 (100%)	85 (100%)

**Tabela 116:** Infiltrado inflamatório. Percentagens em função do grupo e presença ou ausência de infiltrado inflamatório.

### 2.1.26.1.11. Vasos

#### 2.1.26.1.11.1. Aumento do número de capilares

As preparações foram observadas e classificadas em função da presença ou ausência de aumento do número de capilares (Tabela 117 e figura 91). Não foram encontradas diferenças entre os dois grupos (Teste exato de Fisher  $p=1,000$ ).



**Figura 91:** Histograma – Aumento do número de capilares. F- fratura da extremidade proximal do fêmur. OA- osteoartrose da anca. 0- ausência de aumento do número de capilares 1- presença de aumento do número de capilares.

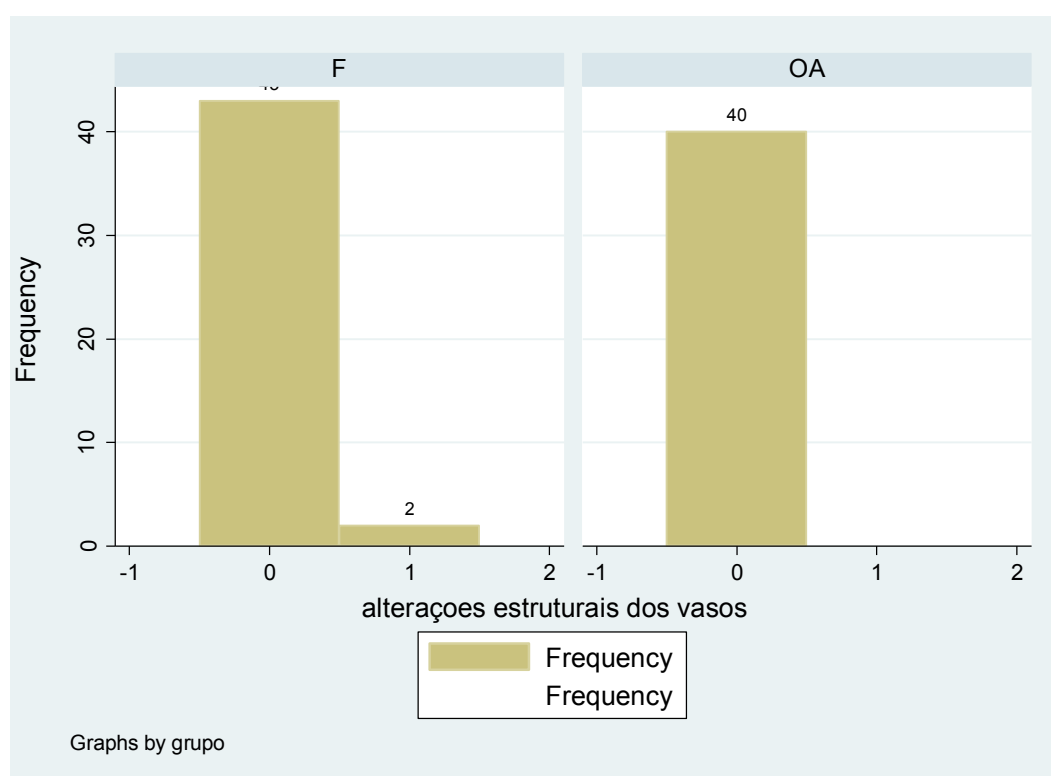


Aumento do número de capilares	FEPF	OA	Total
Presente	1 (2,2%)	0 (0%)	1 (1,2%)
Ausente	44 (97,8%)	40 (100%)	84 (98,8%)
Total	45 (100%)	40 (100%)	85 (100%)

**Tabela 117:** Aumento do número de capilares. Percentagens em função do grupo e presença ou ausência do aumento do número de capilares.

### 2.1.26.1.11.2. Alterações

As preparações foram observadas e classificadas em função da presença ou ausência de alterações estruturais dos vasos (Tabela 118 e figura 92). Não foram encontradas diferenças entre os dois grupos (Teste exato de Fisher  $p=0,496$ ).



**Figura 92:** Alterações vasculares. F- fratura da extremidade proximal do fêmur. OA- osteoartrite da anca. 0- ausência de alterações vasculares 1- presença de alterações vasculares.

<b>Alterações estruturais dos vasos</b>	<b>FEPF</b>	<b>OA</b>	<b>Total</b>
<b>Presentes</b>	<b>2 (4,4%)</b>	<b>0 (0%)</b>	<b>2 (2,3%)</b>
<b>Ausentes</b>	<b>43 (95,6%)</b>	<b>40 (100%)</b>	<b>83 (97,7%)</b>
<b>Total</b>	<b>45 (100%)</b>	<b>40 (100%)</b>	<b>85 (100%)</b>

**Tabela 118:** Alterações vasculares. Percentagens em função do grupo e presença ou ausência de alterações vasculares.

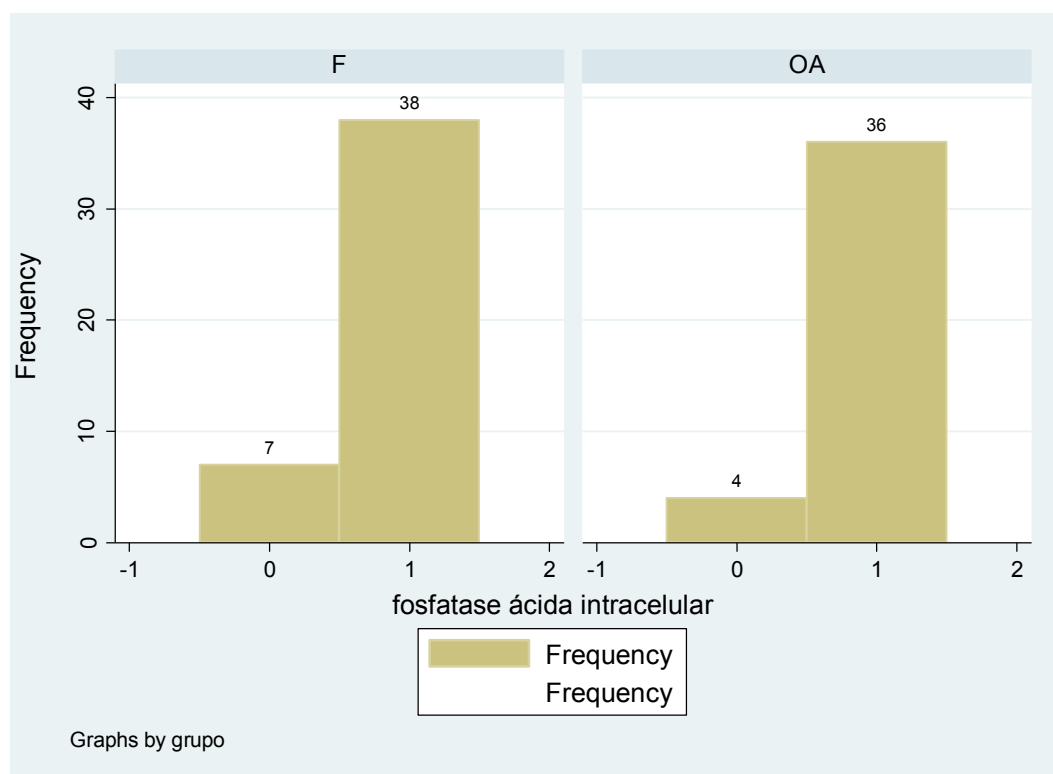
#### **2.1.26.1.12. Fosfatase ácida**

##### **2.1.26.1.12.1. Marcação intracelular**

As preparações foram observadas (Figura 95) e classificadas em função da presença ou ausência de marcação intracelular para a fosfatase ácida (Tabela 119 e figura 93). Não foram encontradas diferenças entre os dois grupos (Teste exato de Fisher  $p=0,529$ ).

<b>Fosfatase ácida intracelular</b>	<b>FEPF</b>	<b>OA</b>	<b>Total</b>
<b>Presente</b>	<b>38 (84,4%)</b>	<b>36 (90%)</b>	<b>74 (87,1%)</b>
<b>Ausente</b>	<b>7 (15,6%)</b>	<b>4 (10%)</b>	<b>11 (12,9%)</b>
<b>Total</b>	<b>45 (100%)</b>	<b>40 (100%)</b>	<b>85 (100%)</b>

**Tabela 119:** Fosfatase ácida - marcação intracelular. Percentagens em função do grupo e presença ou ausência de marcação intracelular.



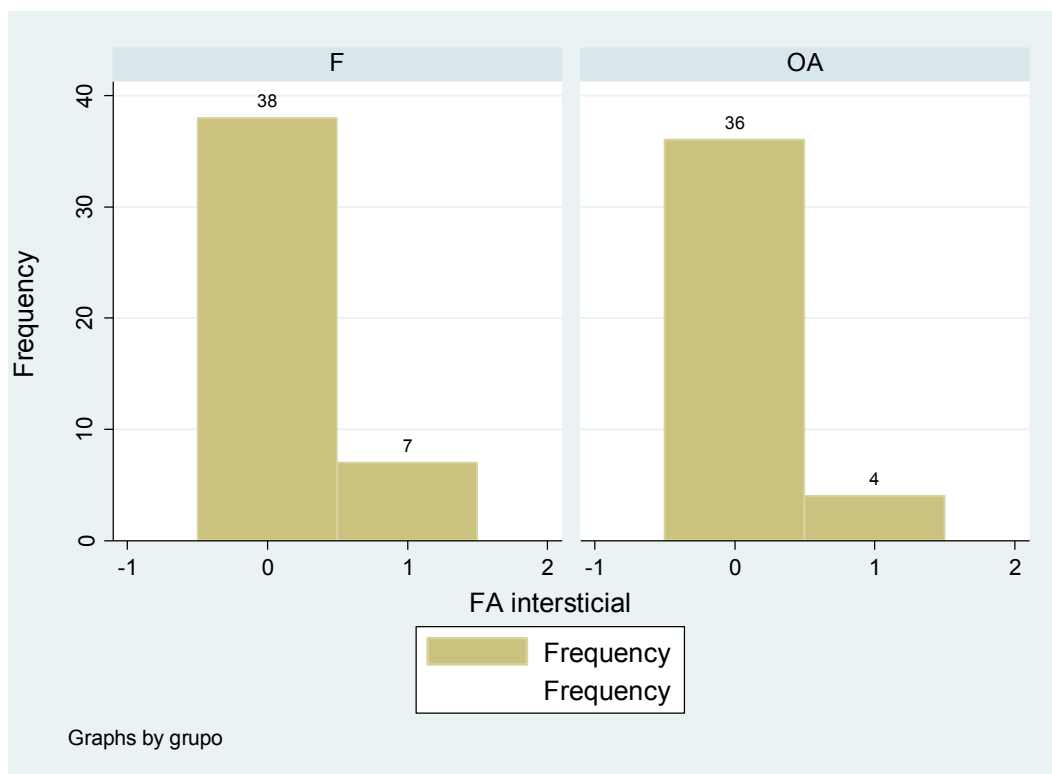
**Figura 93:** Fosfatase ácida – marcação intracelular. F- fratura da extremidade proximal do fêmur. OA- osteoartrose da anca. 0- ausência de marcação 1- presença de marcação.

#### 2.1.26.1.12.2. Marcação no interstício

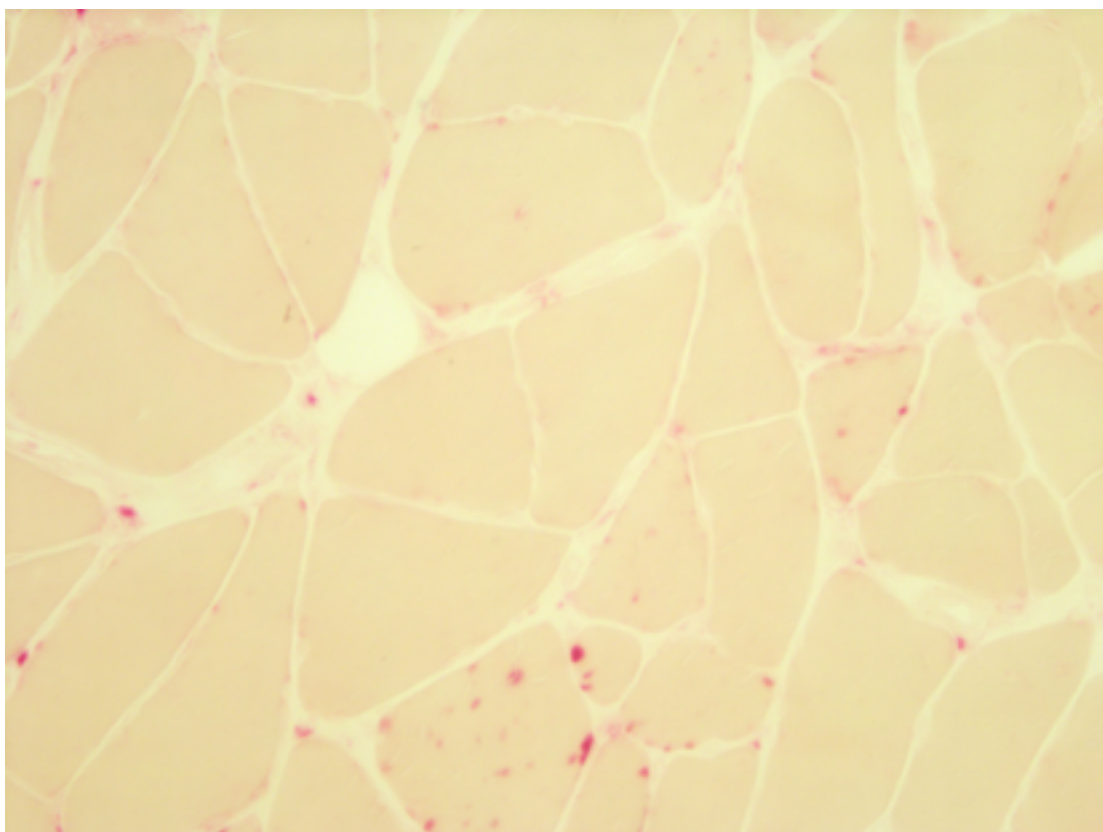
As preparações foram observadas e classificadas em função da presença ou ausência de marcação intersticial para a fosfatase ácida (Tabela 120 e figura 94). Não foram encontradas diferenças entre os dois grupos (Teste exato de Fisher  $p=0,529$ ).

Fosfatase ácida intersticial	FEPF	OA	Total
Presente	7 (15,6%)	4 (10%)	11 (12,9%)
Ausente	38 (84,4%)	36 (90%)	74 (87,1%)
Total	45 (100%)	40 (100%)	85 (100%)

**Tabela 120:** Fosfatase ácida – marcação intersticial. Percentagens em função do grupo e presença ou ausência de marcação intersticial



**Figura 94:** Fosfatase ácida – marcação intersticial. F- fratura da extremidade proximal do fêmur. OA- osteoartrose da anca. 0- ausência de marcação 1- presença de marcação.



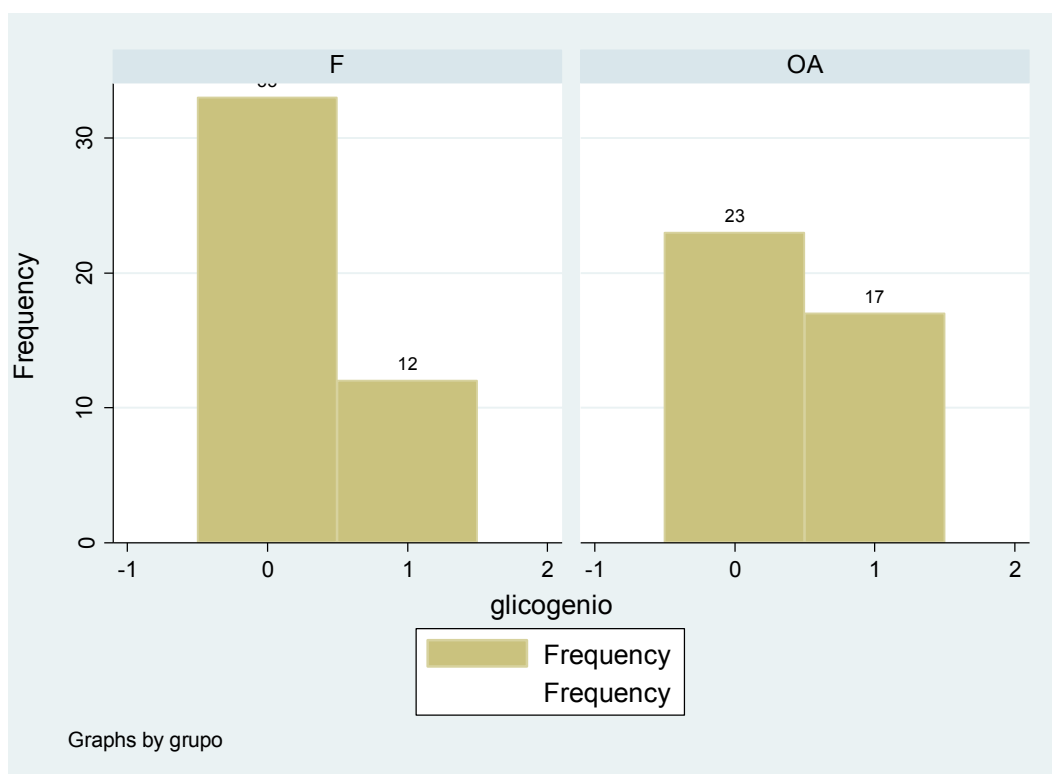
**Figura 95:** Imagem histológica do músculo médio glúteo. Doente 12 do grupo da OA. É visível a marcação para a Fosfatase ácida no interior das fibras musculares, mas também no interstício (Fosfatase Ácida 400X) .

#### 2.1.26.1.13. Acumulação de glicogénio (PAS)

As preparações foram observadas e classificadas em função da presença ou ausência de acumulação de glicogénio (Tabela 121 e figura 96). Não foram encontradas diferenças entre os dois grupos (Teste exato de Fisher  $p=0,170$ ).

Glicogénio	FEPF	OA	Total
Presente	12 (26,7%)	17 (42,5%)	29 (34,1%)
Ausente	33 (73,3%)	23 (57,5%)	56 (65,9%)
Total	45 (100%)	40 (100%)	85 (100%)

**Tabela 121:** Acumulação de glicogénio. Percentagens em função do grupo e presença ou ausência de acumulação de glicogénio.



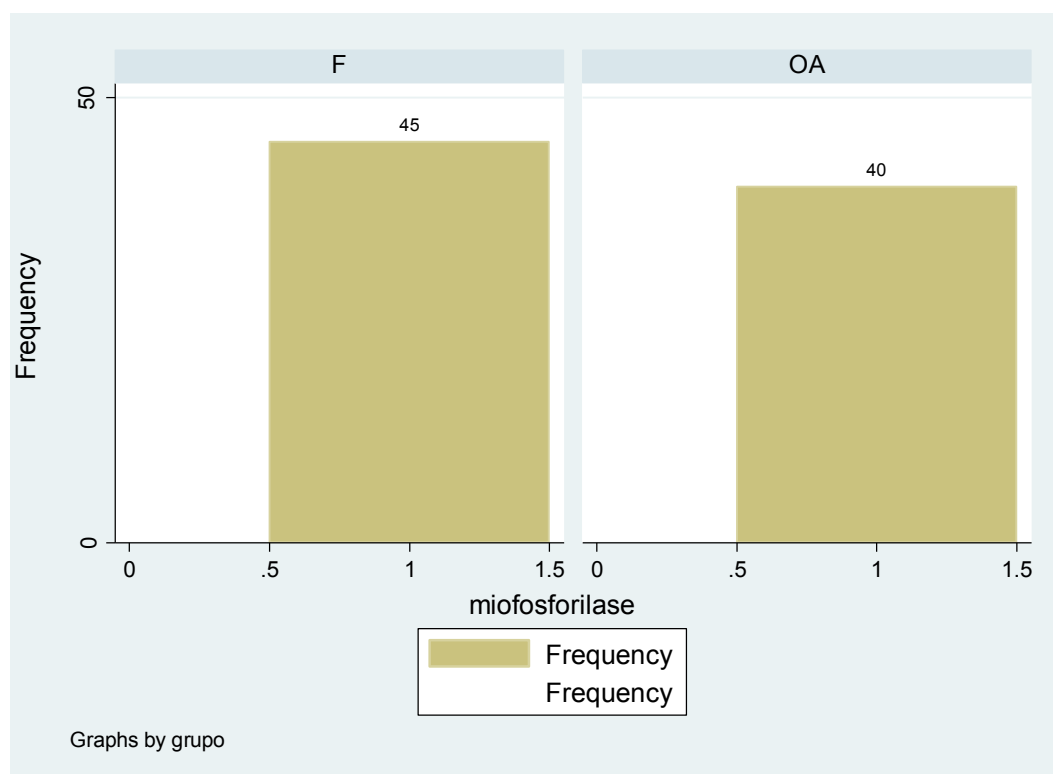
**Figura 96:** Histograma- Acumulação de glicogénio. F- fratura da extremidade proximal do fêmur. OA- osteoartrose da anca. 0- ausência de marcação 1- presença de marcação.

#### 2.1.26.1.14. Miofosforilase positiva

As preparações foram observadas e classificadas em função da presença ou ausência acumulação de miofosforilase positiva (Tabela 122 e figura 97). Não foram encontradas diferenças entre os dois grupos. A miofosforilase estava presente em todas as preparações.

Miofosforilase	FEPF	OA	Total
Presente	45(100%)	40(100%)	85(100%)
Ausente	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Total	45 (100%)	40 (100%)	85 (100%)

**Tabela 122:** Miofosforilase positiva. Percentagens em função do grupo e presença ou ausência de miofosforilase positiva.



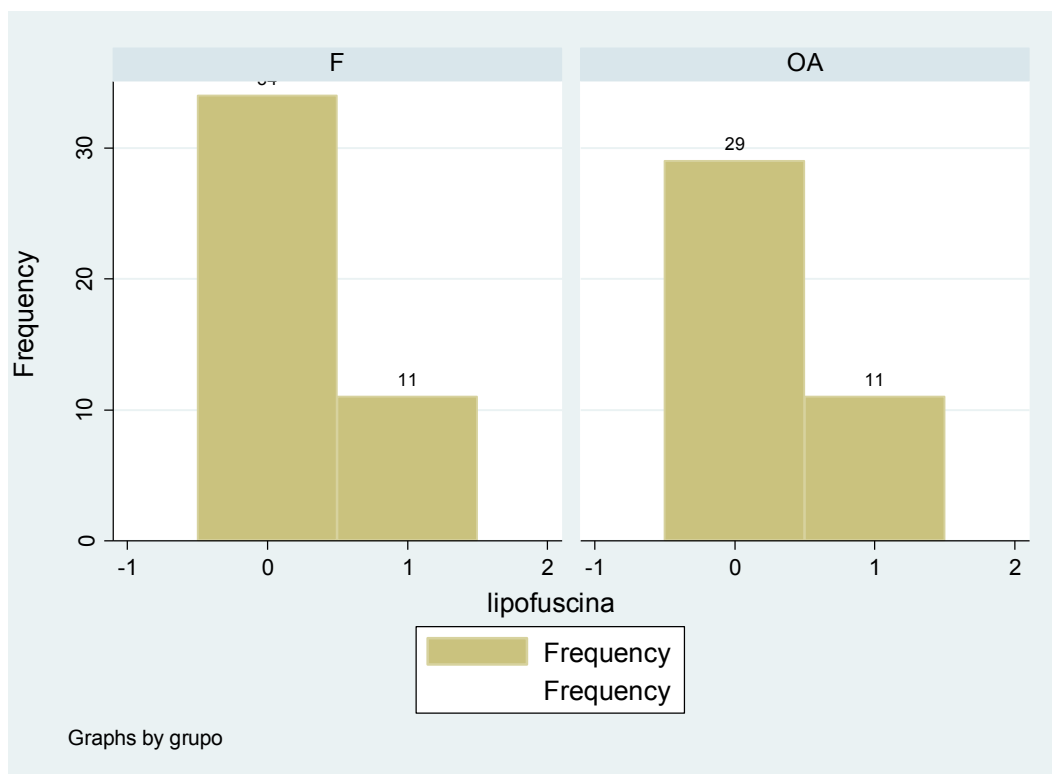
**Figura 97:** Histograma – Miofosforilase positiva. F- fratura da extremidade proximal do fêmur. OA- osteoartrose da anca. 0- ausência de marcação 1- presença de marcação.

#### 2.1.26.1.15. Lipofuscina

As preparações foram observadas e classificadas em função da presença ou ausência de lipofuscina (Tabela 123 e figura 98). Não foram encontradas diferenças entre os dois grupos (Teste exato de Fisher  $p=0,807$ ).

Lipofuscina	FEPF	OA	Total
Presente	11 (24,4%)	11 (27,5%)	22 (25,9%)
Ausente	34 (75,6%)	29 (72,5%)	63 (74,1%)
Total	45 (100%)	40 (100%)	85 (100%)

**Tabela 123:** Lipofuscina. Percentagens em função do grupo e presença ou ausência de lipofuscina.



**Figura 98:** Histograma – Lipofuscina. F- fratura da extremidade proximal do fêmur. OA- osteoartrite da anca. 0- ausência de marcação 1- presença de marcação.

## 2.1.26.2. Estudo quantitativo

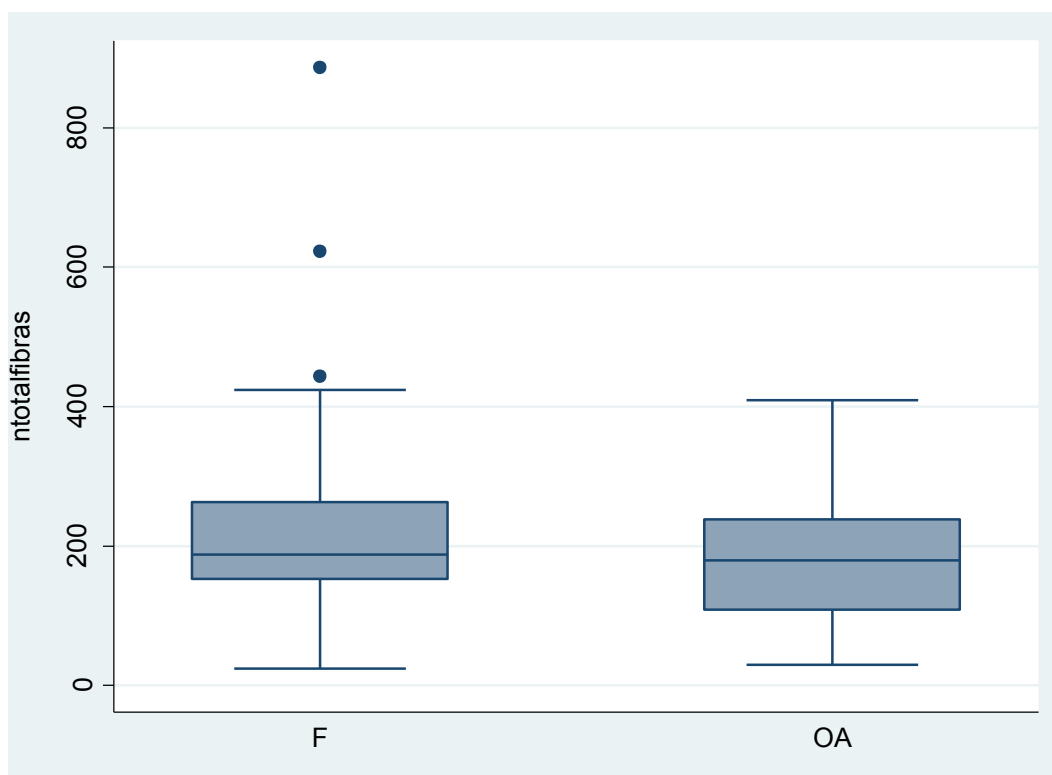
### 2.1.26.2.1. Número total de fibras

Foi realizada a análise (Figura 100) pelo número total de fibras por biópsia (Tabela 124 e figura 99). A análise estatística deste elemento permitiu concluir que não existe diferença entre o grupo de estudo e o grupo controlo (Mann-Whitney  $p=0,1391$ )

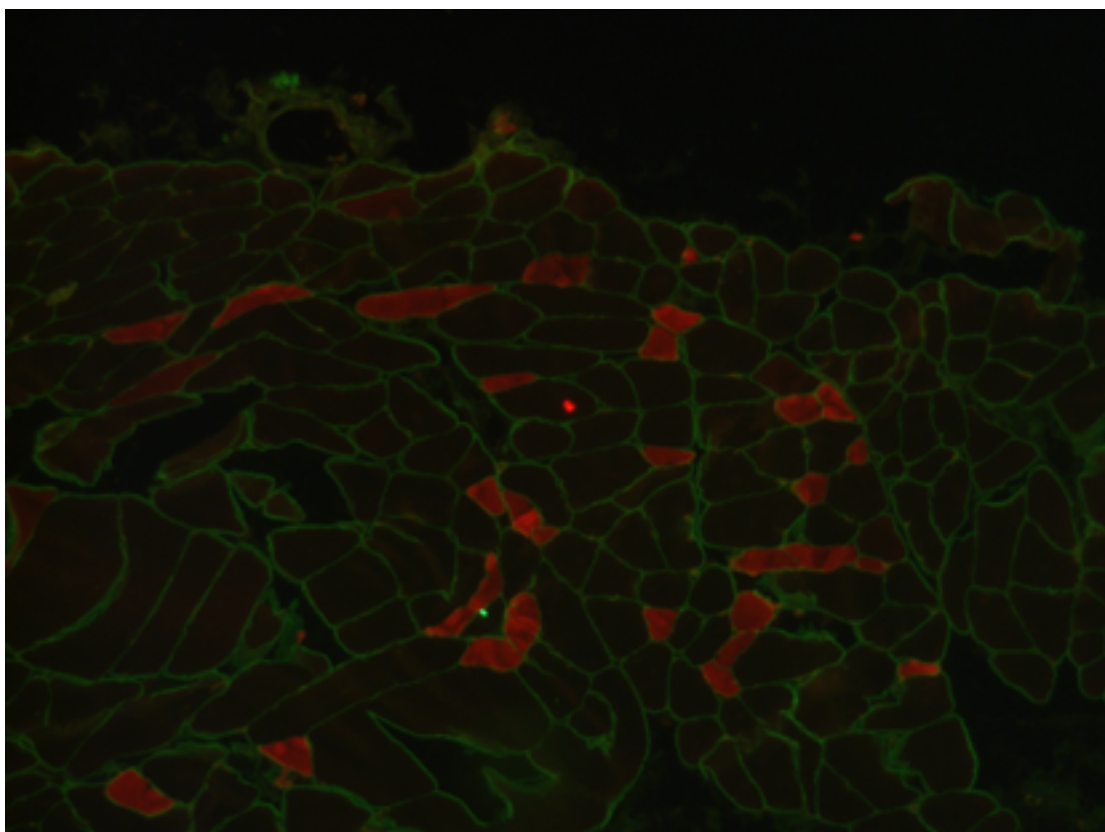


Número total de fibras	N	min	Média	p25	P50 (mediana)	p75	max	dp
FEFP	45	24	230	152	188	263	886	148
OA	40	30	180	107	180	238	409	85
Total	85	24	207	121	187	254	886	125

**Tabela 124:** Número total de fibras. Análise estatística por grupo.



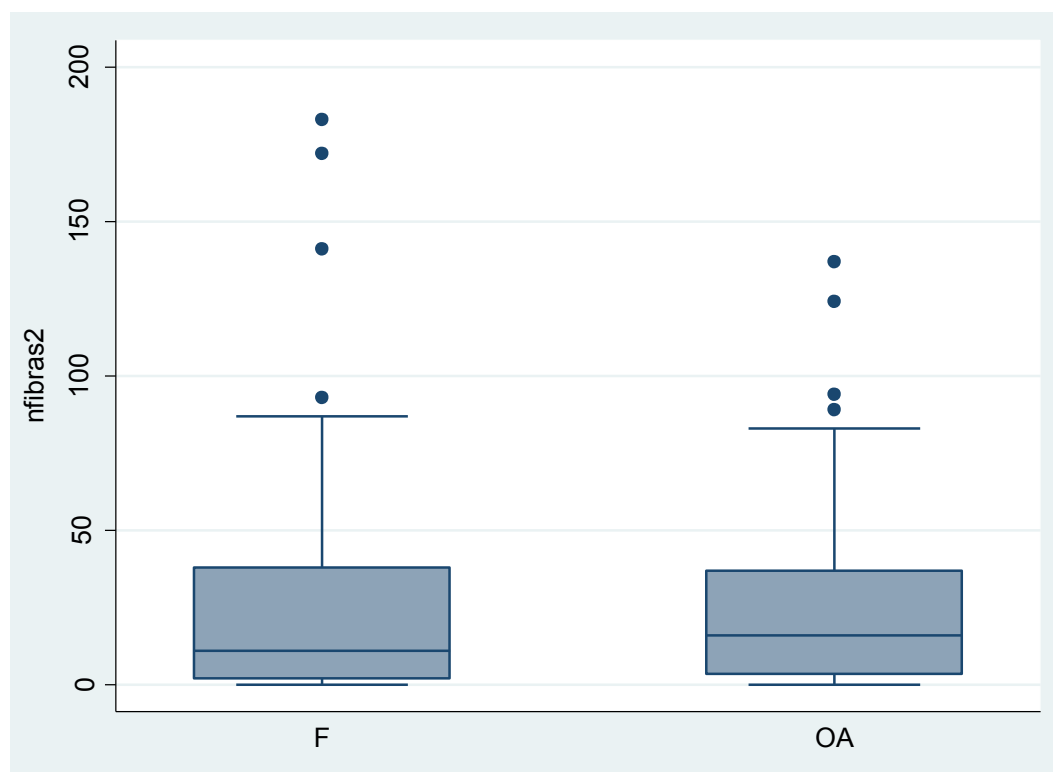
**Figura 99:** Gráfico da distribuição do número total de fibras por grupo. F- fratura da extremidade proximal do fêmur. OA- osteoartrose da anca.



**Figura 100:** Imagem de microscopia de fluorescência. Músculo médio glúteo, doente 24 do grupo da OA. O verde corresponde à marcação com o anticorpo anti-laminina. O vermelho corresponde à marcação pelo anticorpo anti-cadeia pesada II da miosina (Imunofluorencência 100X)

## 2.1.26.2.2. Número de fibras tipo 2

Foi realizada a análise pelo número de fibras tipo 2 por biópsia (Tabela 125 e figura 101). A análise estatística deste elemento permitiu concluir que não existe diferença estatística entre o grupo de estudo e o grupo controlo (Mann-Whitney  $p=0,5511$ )



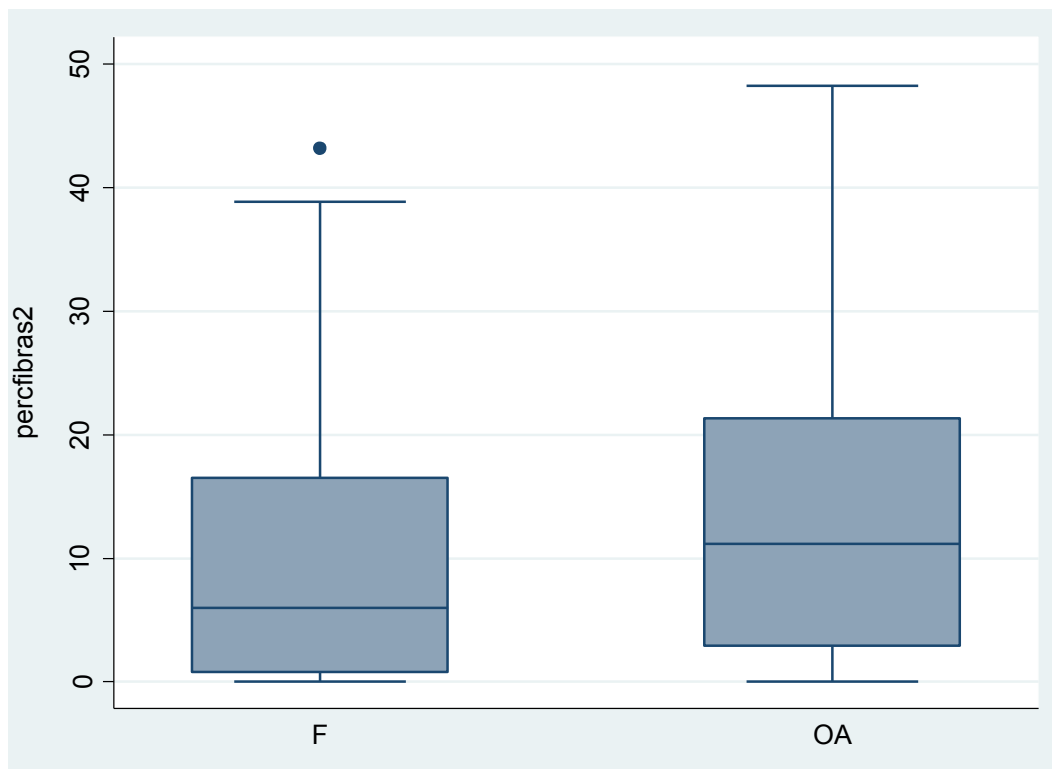
**Figura 101:** Gráfico da distribuição do número de fibras tipo 2 por grupo. F- fratura da extremidade proximal do fêmur. OA- osteoartrose da anca.

Número de fibras tipo 2	N	min	Média	p25	P50 (mediana)	p75	max	dp
FEPF	45	0	31	2	11	38	183	45
OA	40	0	28	4	16	37	137	34
Total	85	0	29	2	14	37	183	40

**Tabela 125:** Número de fibras tipo 2. Análise estatística por grupo.

### 2.1.26.2.3. % de fibras tipo 2

Foi realizada a análise da percentagem de fibras tipo 2 por biópsia (Tabela 126 e figura 102). A análise estatística deste elemento permitiu concluir que não existe diferença estatística entre o grupo de estudo e o grupo controlo (Mann-Whitney  $p=0,1959$ ), embora se tenha verificado uma tendência para uma maior percentagem de fibras tipo 2 no grupo controlo.



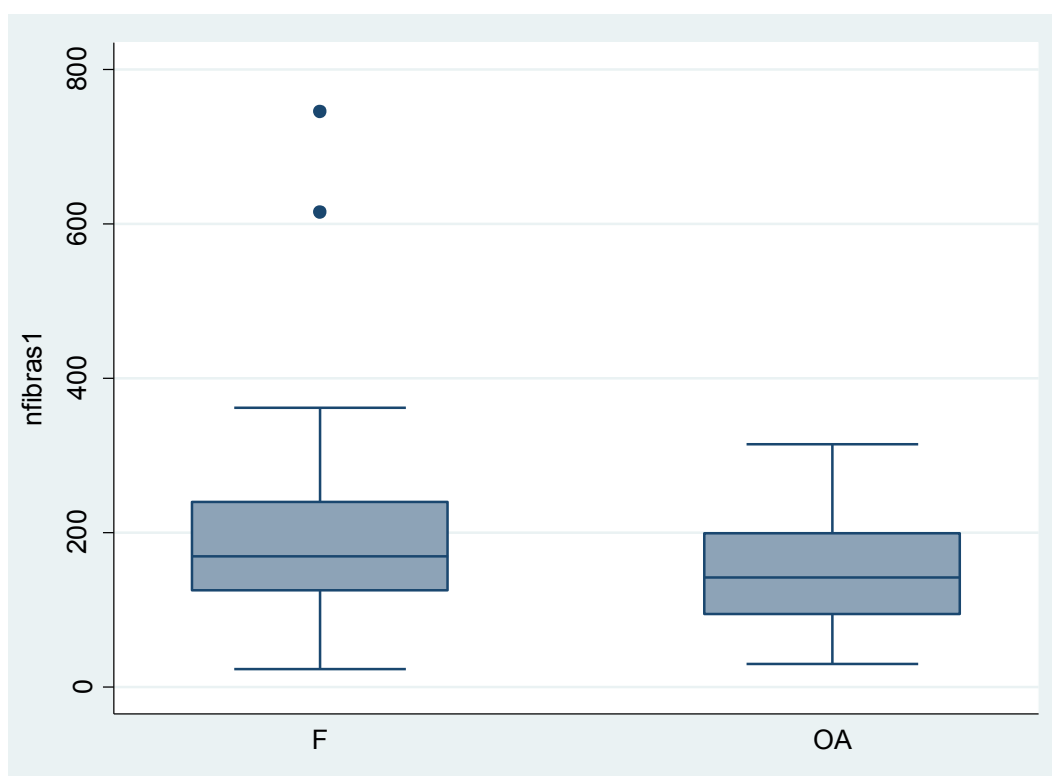
**Figura 102:** Gráfico da distribuição da % de fibras tipo 2 por grupo. F- fratura da extremidade proximal do fémur. OA- osteoartrose da anca

% fibras tipo 2	N	min	Média	p25	P50 (mediana)	p75	max	dp
<b>FEPF</b>	48	0	11	1	6	16	43	12
<b>OA</b>	37	0	14	3	11	21	48	13
<b>Total</b>	85	0	12	1	8	18	48	12

**Tabela 126:** % de fibras tipo 2. Análise estatística por grupo.

#### 2.1.26.2.4. Número de fibras tipo 1

Foi realizada a análise pelo número de fibras tipo 1 por biópsia. A análise estatística (Tabela 127 e figura 103) deste elemento permitiu concluir que existe diferença estatística entre o grupo de estudo e o grupo controlo (Mann-Whitney  $p=0,0476$ ), com o grupo das FEPF a ter um maior número de fibras tipo 1.



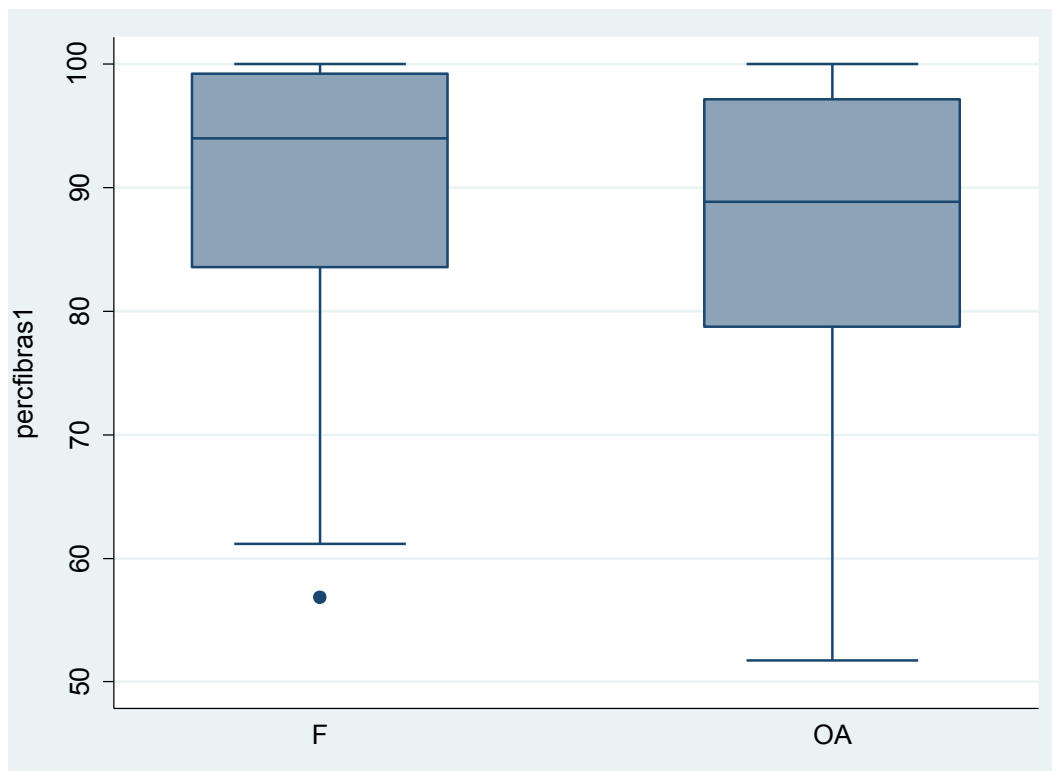
**Figura 103:** Gráfico da distribuição do número de fibras tipo 1 por grupo. F- fratura da extremidade proximal do fémur. OA- osteoartrose da anca.

Número de fibras tipo 1	N	min	Média	p25	P50 (mediana)	p75	max	dp
FEPF	48	24	200	125	170	240	745	126
OA	37	30	152	94	143	200	315	71
Total	85	24	177	107	160	233	745	106

**Tabela 127:** Número de fibras tipo 1. Análise estatística por grupo.

#### 2.1.26.2.5. % de fibras tipo 1

Foi realizada a análise da percentagem de fibras do tipo 1 por biópsia. A análise estatística (Tabela 128 e figura 104) deste elemento permitiu concluir que não existe diferença estatística entre o grupo de estudo e o grupo controlo (Mann-Whitney  $p=0,1959$ ), embora se tenha verificado uma tendência para uma maior percentagem de fibras tipo 1 no grupo das FEPF.



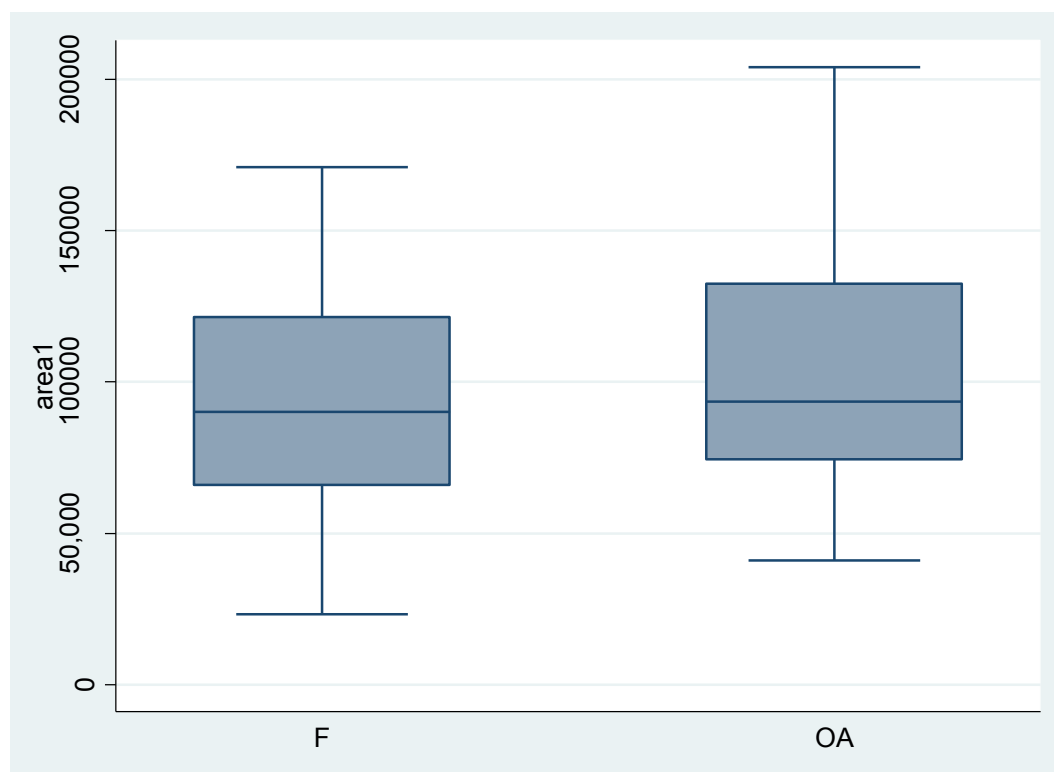
**Figura 104:** Gráfico da distribuição da % de fibras tipo 1 por grupo. F- fratura da extremidade proximal do fêmur. OA- osteoartrose da anca.

% de fibras tipo 1	N	min	Média	p25	P50 (mediana)	p75	max	dp
FEPF	48	57	89	83	94	99	100	12
OA	37	52	86	78	89	97	100	13
Total	85	51	88	82	92	99	100	13

**Tabela 128:** % de fibras tipo 1. Análise estatística por grupo.

#### 2.1.26.2.6. Média da área das fibras tipo 1 ( $\mu\text{m}^2$ )

Foi realizada a análise média da área das fibras tipo 1 por biópsia. A análise estatística (Tabela 129 e figura 105) deste elemento permitiu concluir que não existe diferença estatística entre o grupo de estudo e o grupo controlo (Mann-Whitney  $p=0,5882$ )



**Figura 105:** Gráfico da distribuição da média da área das fibras tipo1 por grupo. F- fratura da extremidade proximal do fêmur. OA- osteoartrose da anca.

<b>Média área fibras tipo 1</b>	<b>N</b>	<b>Min (<math>\times 10^5 \mu^2</math>)</b>	<b>Média (<math>\times 10^5 \mu^2</math>)</b>	<b>p25 (<math>\times 10^5 \mu^2</math>)</b>	<b>P50 (mediana) (<math>\times 10^5 \mu^2</math>)</b>	<b>p75 (<math>\times 10^5 \mu^2</math>)</b>	<b>Max (<math>\times 10^5 \mu^2</math>)</b>	<b>dp (<math>\times 10^5 \mu^2</math>)</b>
<b>FEPF</b>	48	2,3	9,5	6,6	9	12,2	17,1	3,6
<b>OA</b>	37	4,1	10,2	7,4	9,4	13,2	20,4	4,2
<b>Total</b>	85	2,3	9,8	7	9,1	12,8	20,4	3,9

**Tabela 129:** Média da área de fibras tipo 1. Análise estatística por grupo.

#### 2.1.26.2.7. Média da área das fibras tipo 2 ( $\mu\text{m}^2$ )

Foi realizada a análise média da área das fibras tipo 2 por biópsia. A análise estatística (Tabela 130) deste elemento permitiu concluir que não existe diferença estatística entre o grupo de estudo e o grupo controlo (Mann-Whitney  $p=0,2620$ )

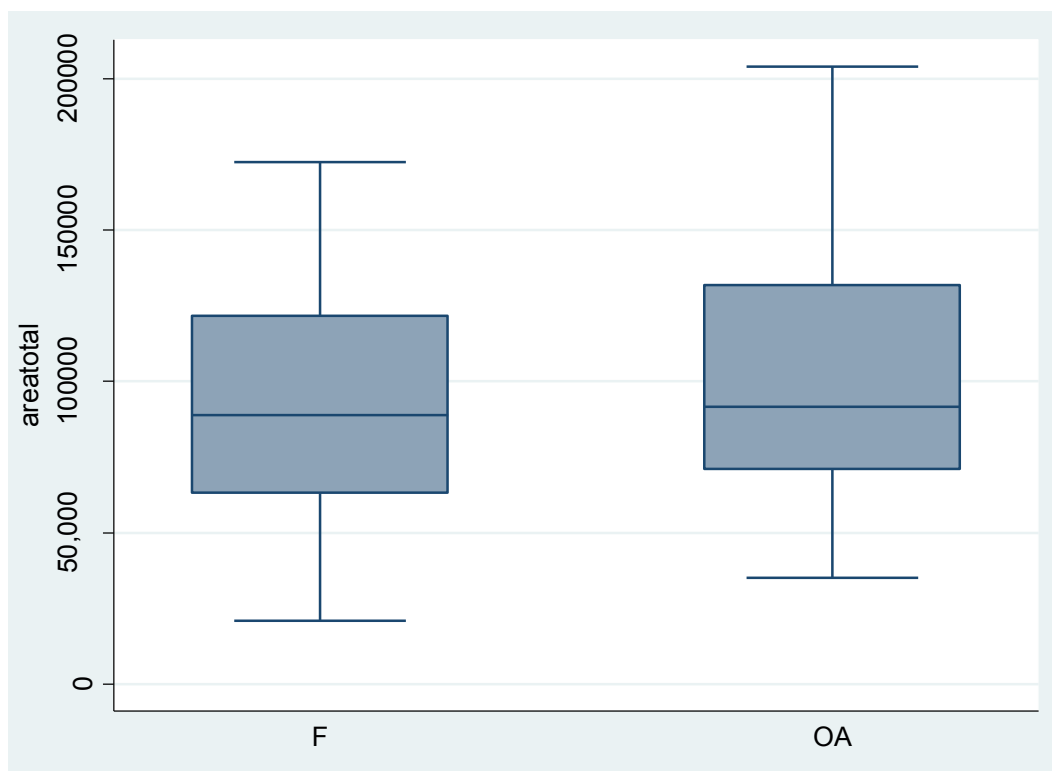
<b>Média área fibras tipo 2</b>	<b>N</b>	<b>Min</b> ( $\times 10^5 \mu^2$ )	<b>Média</b> ( $\times 10^5 \mu^2$ )	<b>p25</b> ( $\times 10^5 \mu^2$ )	<b>P50 (mediana)</b> ( $\times 10^5 \mu^2$ )	<b>p75</b> ( $\times 10^5 \mu^2$ )	<b>Max</b> ( $\times 10^5 \mu^2$ )	<b>dp</b> ( $\times 10^5 \mu^2$ )
<b>FEPF</b>	48	0,2	6,2	3,1	4,5	7,7	19,5	4,7
<b>OA</b>	37	1,3	7,3	4	6,1	10	24,7	4,9
<b>Total</b>	85	0,2	6,8	3,9	5,7	8,3	24,7	4,8

**Tabela 130:** Média da área das fibras tipo 2. Análise estatística por grupo.



### 2.1.26.2.8. Média da área total ( $\mu\text{m}^2$ )

Foi realizada a análise média da área total das fibras por biópsia. A análise estatística (Tabela 131 e figura 106) deste elemento permitiu concluir que não existe diferença estatística entre o grupo de estudo e o grupo controle (Mann-Whitney  $p=0,5701$ )



**Figura 106:** Gráfico da distribuição da média da área total por grupo. F- fratura da extremidade proximal do fêmur. OA- osteoartrose da anca.

Média área total	N	Min ( $\times 10^5 \mu^2$ )	Média ( $\times 10^5 \mu^2$ )	p25 ( $\times 10^5 \mu^2$ )	P50 (mediana) ( $\times 10^5 \mu^2$ )	p75 ( $\times 10^5 \mu^2$ )	Max ( $\times 10^5 \mu^2$ )	dp ( $\times 10^5 \mu^2$ )
<b>FEPF</b>	48	2,1	9,3	6,3	8,9	12,2	17,2	3,7
<b>OA</b>	37	3,5	10	7,1	9,1	13,1	20,3	4,3
<b>Total</b>	85	2,1	9,6	6,7	9,1	12,3	20,4	4

**Tabela 131:** Média da área total. Análise estatística por grupo.

### 2.1.27. Resultados da biópsia muscular (MET)

Foram realizadas 90 biópsias, 50 no grupo FEPP e 40 no grupo das OA. Das biópsias realizadas 5 foram rejeitadas por questões técnicas. Assim os nossos cálculos foram realizados com base em 45 biópsias no grupo das FEPP e 40 no grupo controlo.

#### 2.1.27.1. Morfometria

##### 2.1.27.1.1. Comprimento do sarcómero (ref. 2,5-3,0 $\mu\text{m}$ em repouso)

Por morfometria foi avaliado o comprimento do sarcómero nas fibras tipo 1 (figura 107). Não se identificou diferença estatística entre o grupo das FEPP e o grupo controlo (Mann-Whitney,  $p=0,92$ )

Só foi encontrada 1 biópsia com valor normal do comprimento do sarcómero no grupo das FEPP e outra no grupo controlo, todos os restantes tinham o comprimento inferior ao valor de referência (tabela 132). Também aqui não se verificou diferença estatística entre os dois grupos (teste de Fisher,  $p=1$ ).

Comprimento do Sarcómero	FEPP	OA	Total
Normal	1 (2,2%)	1 (2,5%)	2 (2,3%)
Reduzido	44 (97,8%)	39 (97,5%)	83 (97,7%)
Total	45 (100%)	40 (100%)	85 (100%)

**Tabela 132:** Comprimento do sarcómero. Percentagens por grupo e em função da presença de um comprimento normal ou reduzido.

#### 2.1.27.1.2. Comprimento banda A (ref. 1,5-1,6 $\mu\text{m}$ )

Por morfometria foi avaliado o comprimento da banda A nas fibras tipo 1 (figura 107). Não se identificou diferença estatística entre o grupo das FEPF e o grupo controle (Mann-Whitney,  $p=0,19$ ).

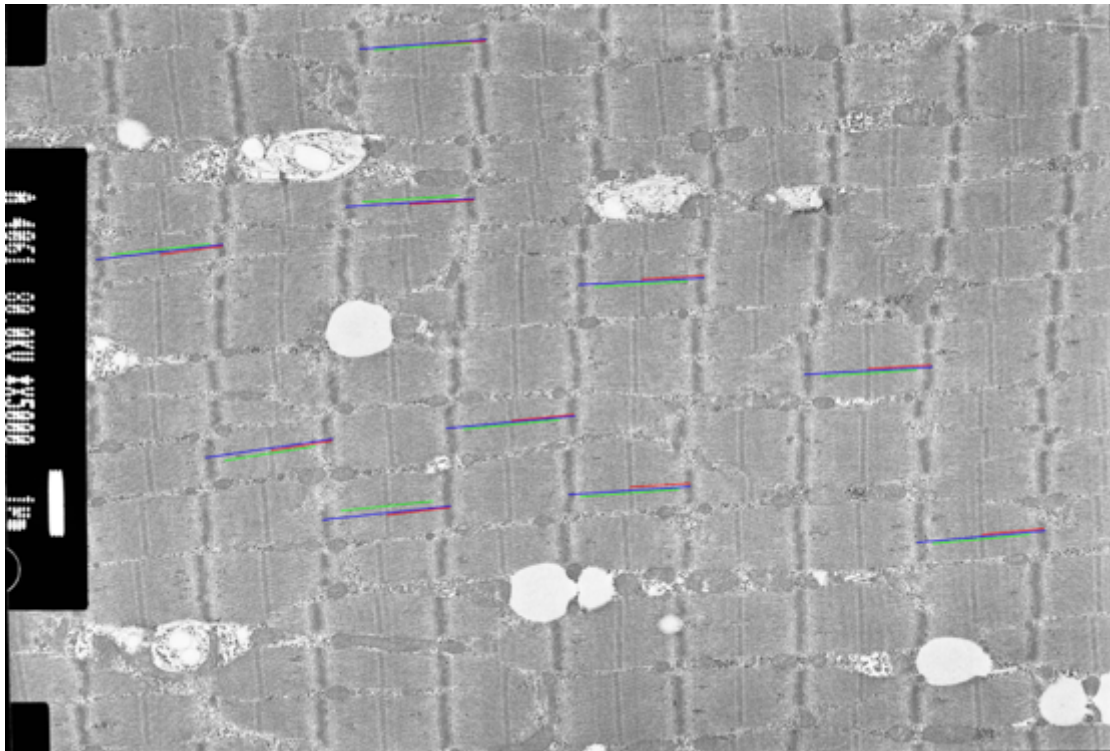
Só em 10 casos no grupo das FEPF e em 8 casos do grupo controle o comprimento da banda A estava dentro do valor de referência. Em todos os outros casos o comprimento da banda A foi inferior aos valores de referência (tabela 133). Também aqui não foi identificada diferença estatística entre os dois grupos (Teste exato de Fisher,  $p=0,796$ )

Comprimento da Banda A	FEPF	OA	Total
Normal	10 (22,7%)	8 (20%)	18 (21,4%)
Reduzido	34 (77,3%)	32 (80%)	66 (78,6%)
Total	44 (100%)	40 (100%)	84 (100%)

**Tabela 133:** Comprimento da banda A. Percentagens em função do grupo e da presença de um sarcômero de dimensão normal ou reduzido.

#### 2.1.27.1.3. Distância ZM

Por morfometria foi avaliado o comprimento da distância ZM nas fibras tipo 1. Não se identificou diferença estatística entre o grupo das FEPF e o grupo controle (Mann-Whitney,  $p=0,97$ ).



**Figura 107:** Imagem de microscopia electrónica de transmissão. Músculo médio glúteo, doente 34 do grupo das FEPF. Observa-se a organização dos miofilamentos em sarcómeros.

#### **2.1.27.2. Estudo Qualitativo**

Em 100% dos casos o tipo de fibra estudada foi a tipo 1. A análise realizada, consiste na identificação da presença ou ausência dos itens analisados e em algumas das variáveis a quantificação da sua presença em ligeira, moderada e intensa (+, ++, +++).

##### **2.1.27.2.1. Sarcolema (plasmalema + lâmina basal)**

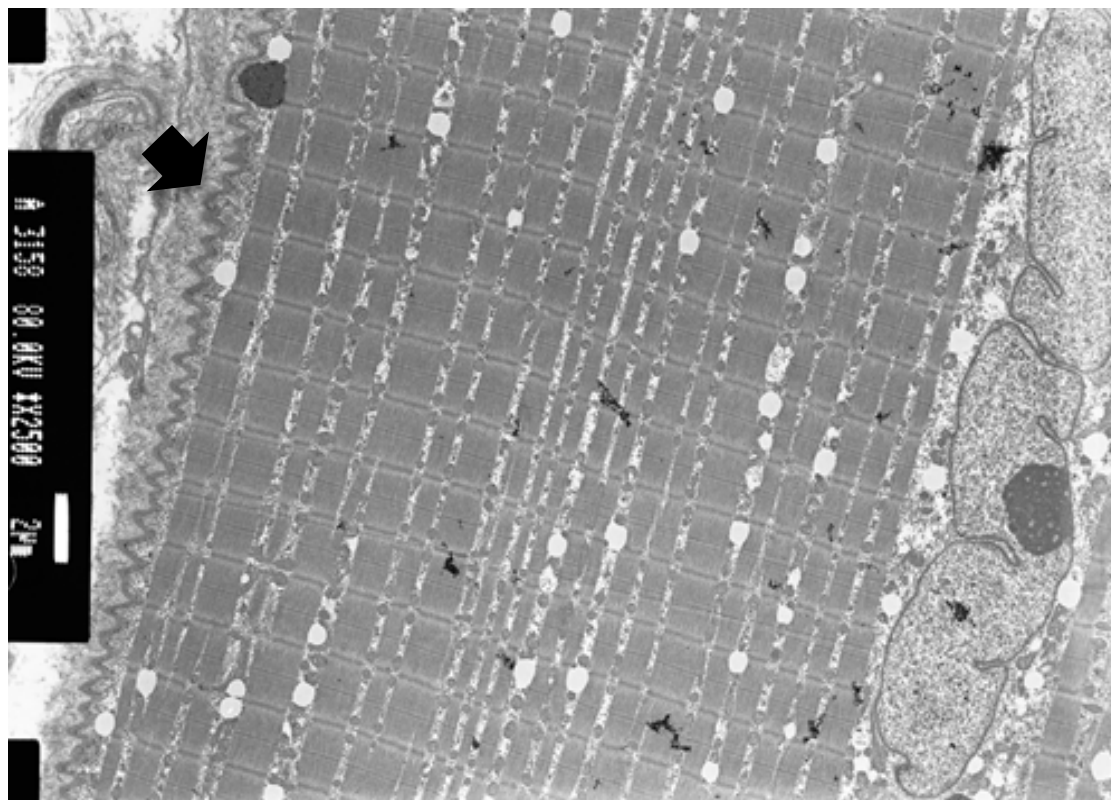
###### **2.1.27.2.1.1. Enrugamento**

A presença do enrugamento do sarcolema é uma constante em todas as fibras musculares (figura 108). A intensidade desse enrugamento foi classificada em

três níveis diferentes (+, ++, +++). O resultado dessa avaliação encontra-se expresso na tabela 134. A análise estatística não mostrou diferença entre o grupo da FEPF e o grupo controlo (Teste exato de Fisher,  $p=0,63$ )

Enrugamento do Sarcolema	FEPF	OA	Total
+	39 (86,7%)	33 (82,5%)	72 (84,7%)
++	4 (8,9%)	6 (15%)	10 (11,8%)
+++	2 (4,4%)	1 (2,5%)	3 (3,5%)
Total	45 (100%)	40 (100%)	85 (100%)

**Tabela 134:** Enrugamento do sarcolema. Percentagens em função do grupo e intensidade do enrugamento do sarcolema.



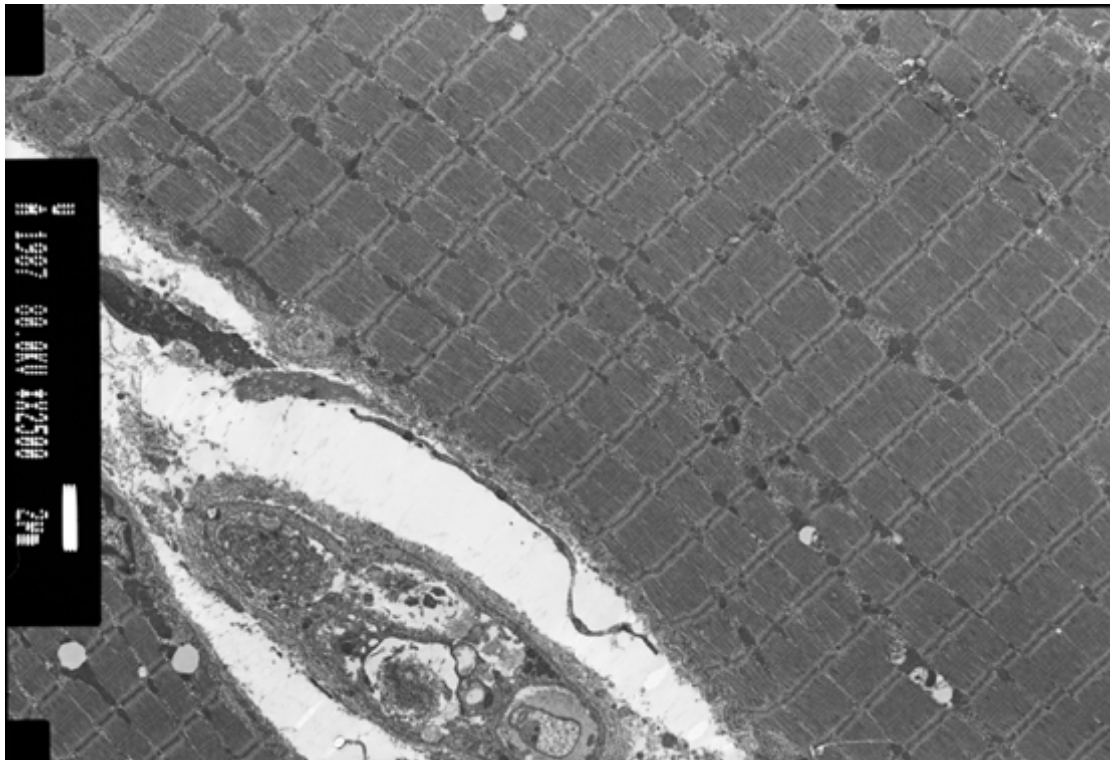
**Figura 108:** Imagem de microscopia eletrônica de transmissão. Fibra muscular do músculo médio glúteo, doente 22 do grupo das FEPF. A seta evidencia a presença de intenso enrugamento do sarcolema (X2500).

### 2.1.27.2.1.2. Duplicação/espessamento da membrana/ lâmina basal

As preparações foram observadas e o sarcolema classificado em função da presença ou ausência de duplicação da membrana (figura 109) e do espessamento da membrana e lâmina basal (tabela 135). Não foram encontradas diferenças entre os dois grupos (Teste exato de Fisher  $p = 0,68$ ).

Duplicação/espessamento da membrana/ lâmina basal	FEFP	OA	Total
Presente	4 (8,9%)	2 (5%)	6 (7%)
Ausente	41 (91,1%)	38 (95%)	79 (93%)
Total	45 (100%)	40 (100%)	85 (100%)

**Tabela 135:** Duplicação/espessamento da membrana/ lâmina basal. Percentagens em função do grupo e presença ou ausência destas alterações.



**Figura 109:** Imagem de microscopia electrónica de transmissão. Fibra muscular do músculo médio glúteo, doente 12 do grupo das FEPP. É visível o descolamento com duplicação da membrana celular.

#### **2.1.27.2.1.3. Descolamento/disrupção/interrupção o/ perda da membrana plasmática**

As preparações foram observadas e o sarcolema classificado em função da presença ou ausência de descolamento, disrupção, interrupção ou perda da membrana plasmática (tabela 136). Não foram encontradas diferenças entre os dois grupos (Teste exato de Fisher  $p=0,60$ ).

<b>Descolamento/ disrupção/ interrupção/ perda da membrana plasmática</b>	<b>FEPF</b>	<b>OA</b>	<b>Total</b>
<b>Presente</b>	<b>1 (2,2%)</b>	<b>2 (5%)</b>	<b>3 (3,5%)</b>
<b>Ausente</b>	<b>44 (97,8%)</b>	<b>38 (95%)</b>	<b>82 (96,5%)</b>
<b>Total</b>	<b>45 (100%)</b>	<b>40 (100%)</b>	<b>85 (100%)</b>

**Tabela 136:** Descolamento/ disrupção/ interrupção/ perda da membrana plasmática. Percentagens em função do grupo e presença ou ausência destas alterações.

#### **2.1.27.2.1.4. Caveolas anormais**

As preparações foram observadas e o sarcolema classificado em função da presença ou ausência de caveolas anormais (tabela 137). Em nenhum dos grupos foi identificada a presença de caveolas, pelo que os grupos são totalmente idênticos no que diz respeito a esta variável.

<b>Caveolas anormais</b>	<b>FEPF</b>	<b>OA</b>	<b>Total</b>
<b>Presente</b>	<b>0 (0%)</b>	<b>0 (0%)</b>	<b>0 (0%)</b>
<b>Ausente</b>	<b>45 (100%)</b>	<b>40 (100%)</b>	<b>85 (100%)</b>
<b>Total</b>	<b>45 (100%)</b>	<b>40 (100%)</b>	<b>85 (100%)</b>

**Tabela 137:** Caveolas anormais. Percentagens em função do grupo e presença ou ausência destas alterações.



## 2.1.27.2.2. Miofibrilhas e citosqueleto

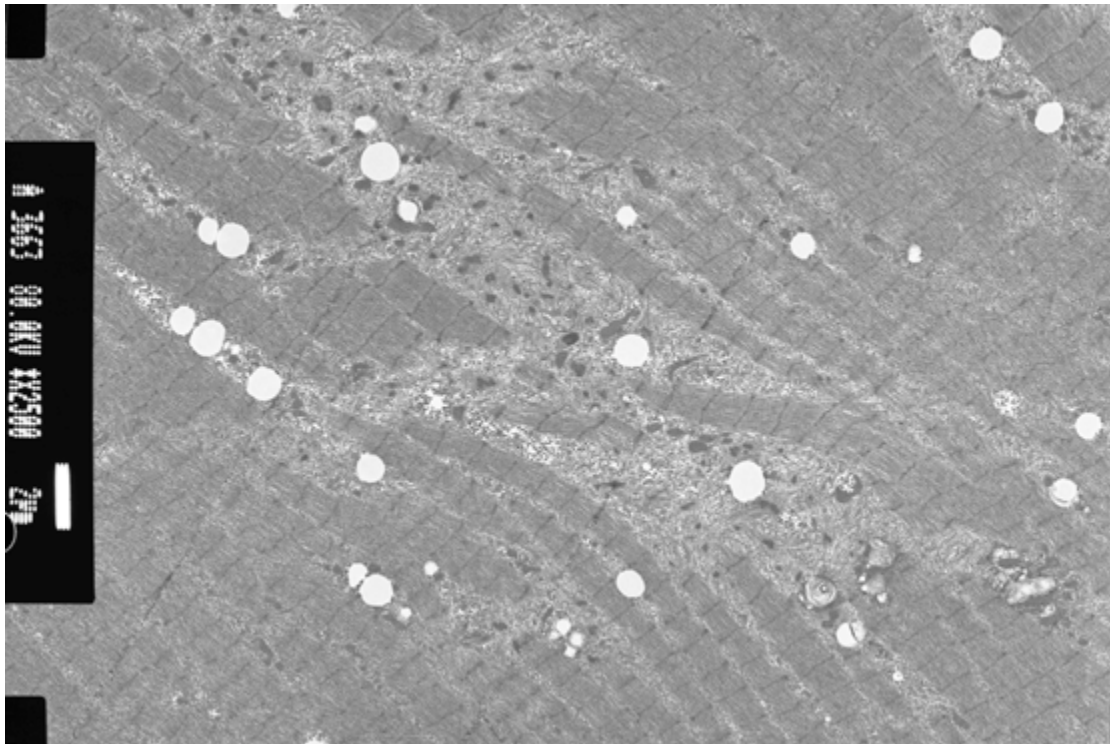
### 2.1.27.2.2.1. Perda/ disrupção/ estiramento

As preparações foram observadas (figura 110) e caracterizadas em função da presença ou ausência de perda, disrupção ou estiramento das miofibrilhas (tabela 138). A presença destas alterações foi ainda quantificada em função da sua intensidade, em ligeira, moderada e intensa (+, ++, +++).

Não foi encontrada diferença estatística entre os dois grupos (Mann Whitney,  $p=0,44$ ).

<b>Perda/ disrupção/ estiramento</b>	<b>FEPF</b>	<b>OA</b>	<b>Total</b>
<b>Ligeira (+)</b>	<b>34 (75,6%)</b>	<b>26 (66,7%)</b>	<b>60 (71,4%)</b>
<b>Moderada (++)</b>	<b>6 (13,3%)</b>	<b>8 (20,5%)</b>	<b>14 (16,7%)</b>
<b>Intensa (+++)</b>	<b>4 (8,9%)</b>	<b>4 (10,3%)</b>	<b>8 (9,5%)</b>
<b>Ausente</b>	<b>1(2,2%)</b>	<b>1 (2,5%)</b>	<b>2 (2,4%)</b>
<b>Total</b>	<b>45 (100%)</b>	<b>39 (100%)</b>	<b>84 (100%)</b>

**Tabela 138:** Perda/ disrupção/ estiramento. Percentagens em função do grupo e intensidade das alterações.



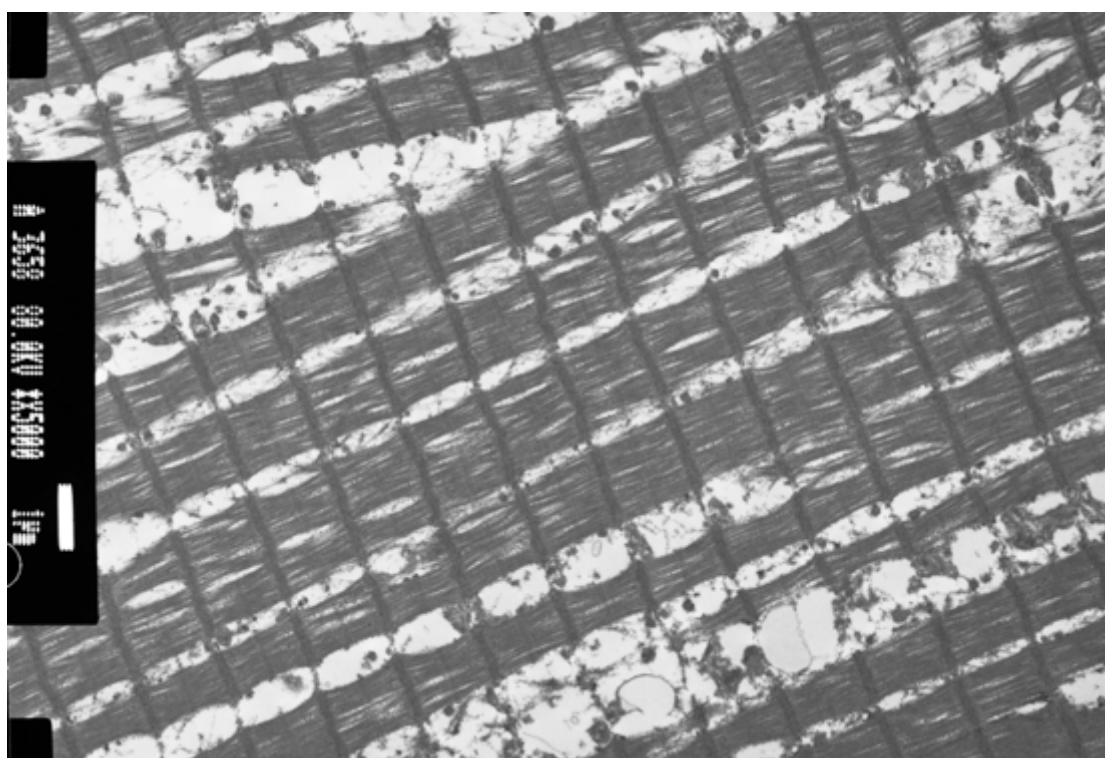
**Figura 110:** Imagem de microscopia eletrônica de transmissão. Fibra muscular do músculo médio glúteo, doente 31 do grupo das FEPPF. É visível a perda de miofibrilas com a consequente perda da normal arquitetura dos sarcômeros (X2500).

#### **2.1.27.2.2.2. Hipercontração**

As preparações foram observadas (figura 111) e classificadas em função da presença ou ausência de hipercontração das miofibrilas (tabela 139). A presença desta hipercontração foi ainda quantificada em função da sua intensidade em ligeira, moderada e intensa (+, ++, +++). Não foi identificada diferença estatística entre os dois grupos (Mann Whitney,  $p=0,51$ )

Hipercontração	FEPP	OA	Total
Ligeira (+)	4 (8,9%)	1 (2,5%)	5 (5,8%)
Moderada (++)	0 (0%)	1(2,5%)	1 (1,2%)
Intensa (+++)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Ausente	41(91,1%)	38 (95%)	79 (92,9%)
Total	45 (100%)	40 (100%)	85(100%)

**Tabela 139:** Hipercontração. Percentagens em função do grupo e intensidade das alterações.



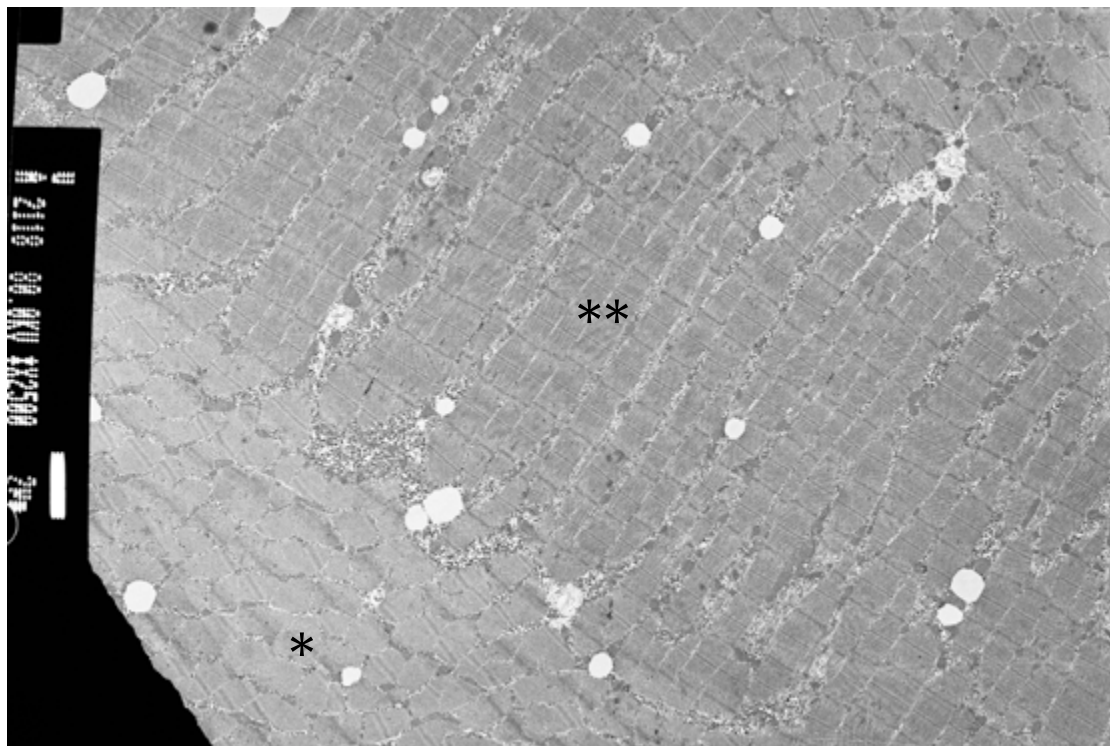
**Figura 111:** Imagem de microscopia eletrônica de transmissão. Fibra muscular do músculo médio glúteo, doente 27 do grupo da OA. É visível o encurtamento da distancia entre as linhas Z, resultado do deslizamento das miofibrilhas de actina sobre as de miosina, com conseqüente hipercontração (X5000).

### 2.1.27.2.2.3. Fibras em anel

As preparações foram observadas (figura 112) e classificadas em função da presença ou ausência de fibras em anel (tabela 140). Não foram encontradas diferenças entre os dois grupos (Teste exato de Fisher  $p = 0,6$ ).

Fibras em anel	FEPP	OA	Total
Presente	1 (2,2%)	2 (5%)	3 (3,5%)
Ausente	44 (97,8%)	38 (95%)	82 (96,5%)
Total	45 (100%)	40 (100%)	85 (100%)

**Tabela 140:** Fibras em anel. Percentagens em função do grupo e presença ou ausência de fibras em anel.



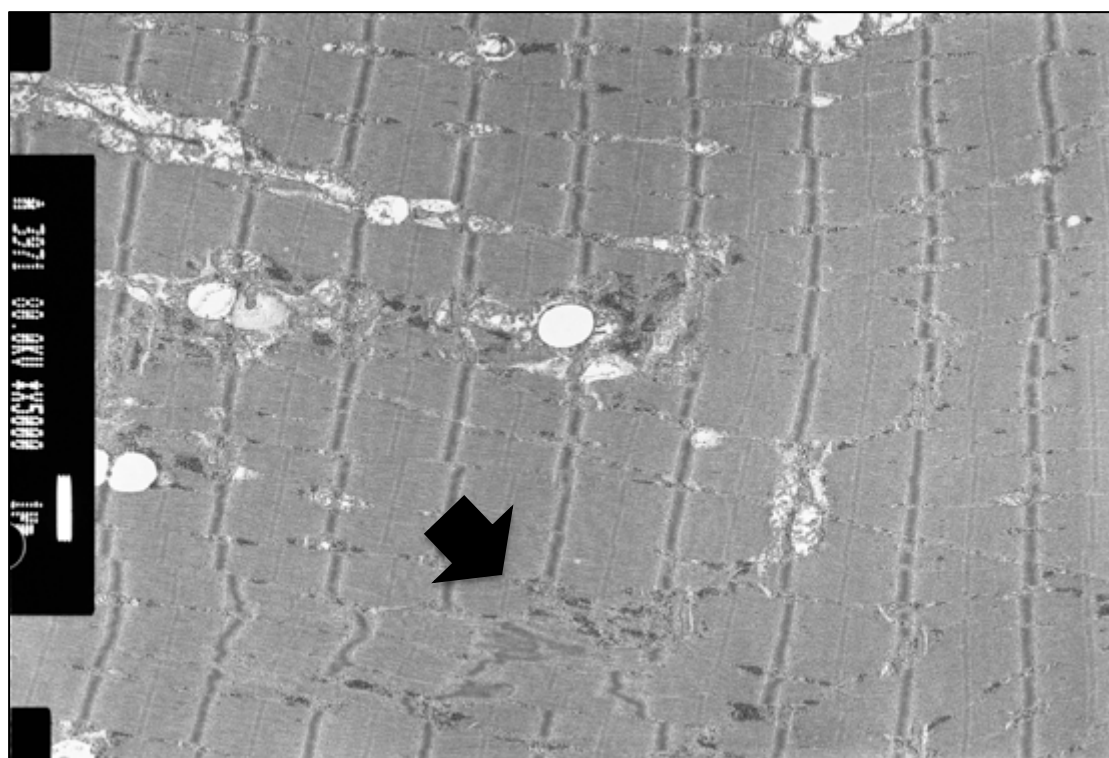
**Figura 112:** Imagem de microscopia eletrônica de transmissão. Fibra em anel. Fibra muscular do músculo médio glúteo, doente 7 do grupo da OA. É visível que as miofibrilas centrais (\*\*) aparecem em corte longitudinal enquanto as periféricas (\*) são visualizadas em corte oblíquo (X2500).

#### 2.1.27.2.2.4. Cores e minicores

As preparações foram observadas (figura 113) e classificadas em função da presença ou ausência de Cores ou minicores (tabela 141). Não foram encontradas diferenças entre os dois grupos (Teste exato de Fisher  $p=1,0$ ).

Cores/ minicores	FEPP	OA	Total
Presente	1 (2,2%)	0 (0%)	1(1,2%)
Ausente	44 (97,8%)	40 (100%)	84 (98,8%)
Total	45 (100%)	40 (100%)	85 (100%)

**Tabela 141:** Cores e minicores. Percentagens em função do grupo e presença ou ausência de cores e minicores.



**Figura 113:** Imagem de microscopia electrónica de transmissão. Fibra muscular do músculo médio glúteo, doente 3 do grupo das FEPP. A seta indica a presença de um minicore (X5000)

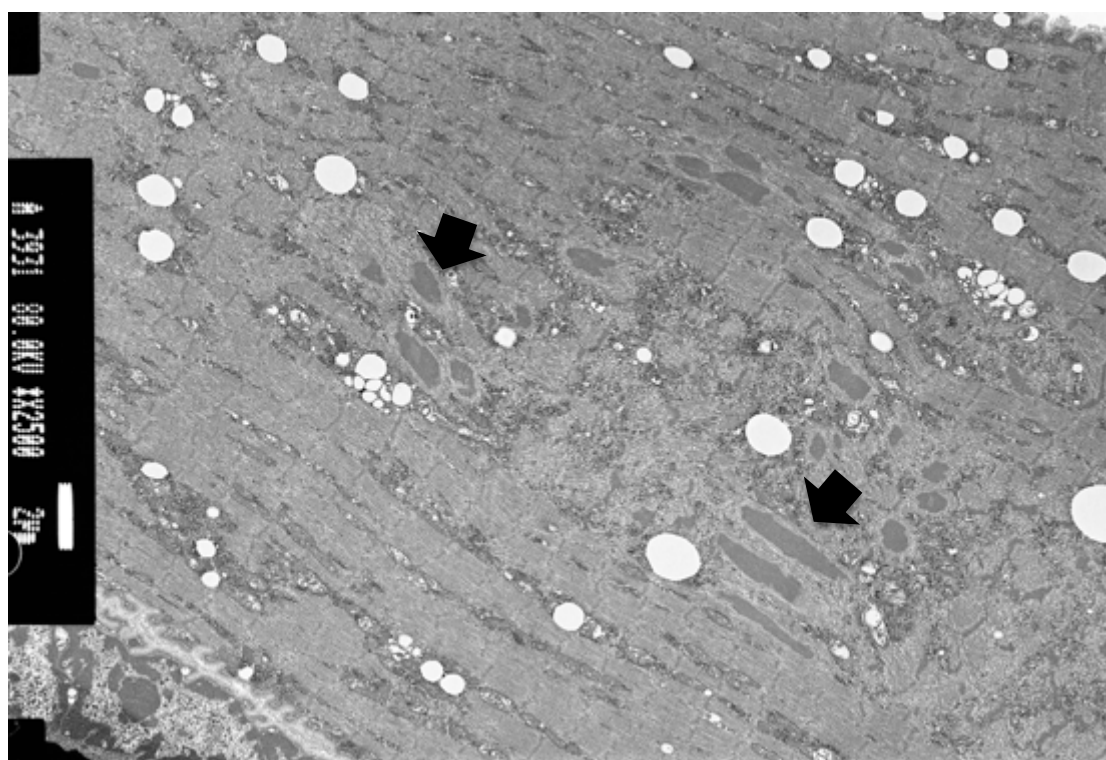


#### 2.1.27.2.2.5. Corpos filamentosos/ corpos laminados/ corpos citoplasmáticos

As preparações foram observadas (figura 114) e classificadas em função da presença ou ausência de corpos filamentosos, corpos laminados ou corpos citoplasmáticos (tabela 142). Não foram encontradas diferenças entre os dois grupos (Teste exato de Fisher  $p= 1,0$ ).

Corpos filamentosos/ corpos laminados/ corpos citoplasma.	FEPF	OA	Total
Presente	1 (2,2%)	0 (0%)	1(1,2%)
Ausente	44 (97,8%)	39 (100%)	83 (98,8%)
Total	45 (100%)	39 (100%)	84 (100%)

**Tabela 142:** Corpos Filamentos/laminados/citoplasmáticos. Percentagens em função do grupo e presença ou ausência de das alterações.



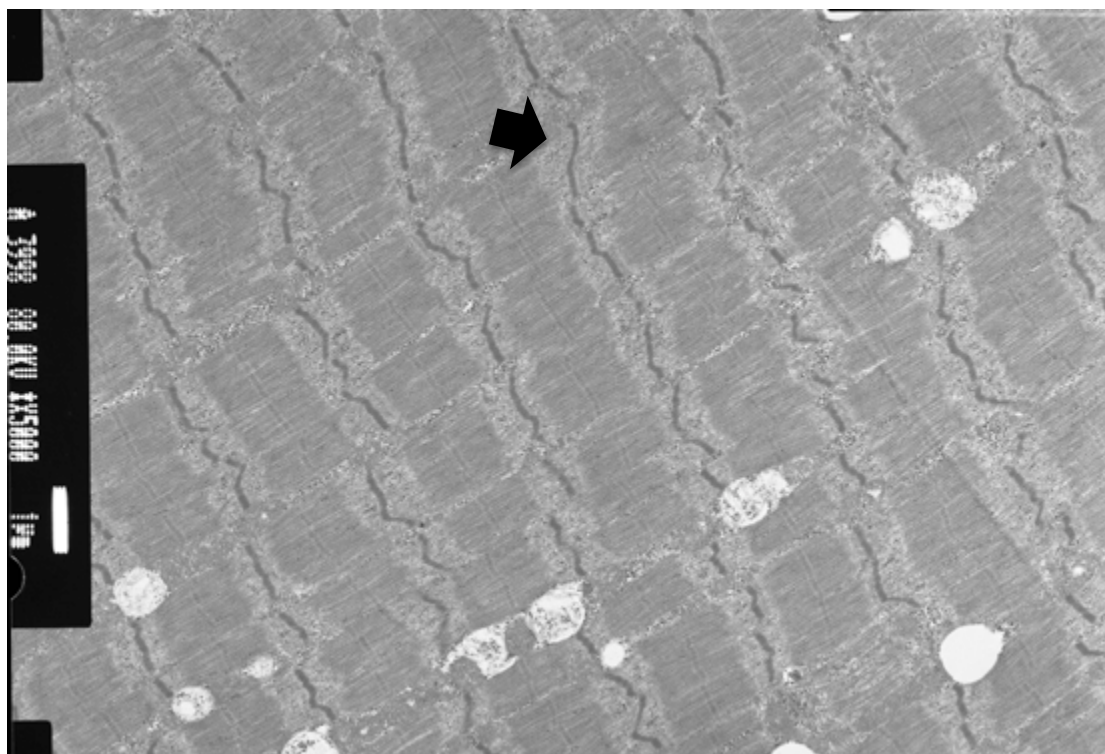
**Figura 114:** Imagem de microscopia electrónica de transmissão. Fibra muscular do músculo médio glúteo, doente 5 do grupo das FEPF. As setas indicam a presença de corpos filamentosos (X2500)

#### 2.1.27.2.2.6. Alterações da linha Z

As preparações foram observadas (figura 115) e classificadas em função da presença ou ausência de alterações da linha Z (tabela 143). A presença destas alterações foi ainda quantificada em função da sua intensidade em ligeira, moderada e intensa (+, ++, +++). Não se identificou diferença estatística entre o grupo FEPPF e o grupo controlo (Mann Whitney,  $p=0,93$ ).

<b>Alterações da linha Z</b>	<b>FEPPF</b>	<b>OA</b>	<b>Total</b>
<b>Ligeira (+)</b>	<b>4 (8,9%)</b>	<b>1 (2,5%)</b>	<b>5 (5,8%)</b>
<b>Moderada (++)</b>	<b>0 (0%)</b>	<b>1(2,5%)</b>	<b>1 (1,2%)</b>
<b>Intensa (+++)</b>	<b>0 (0%)</b>	<b>0 (0%)</b>	<b>0 (0%)</b>
<b>Ausente</b>	<b>41(91,1%)</b>	<b>38 (95%)</b>	<b>79 (92,9%)</b>
<b>Total</b>	<b>45 (100%)</b>	<b>40 (100%)</b>	<b>85(100%)</b>

**Tabela 143:** Alterações da linha Z. Percentagens em função do grupo e da intensidade das alterações.



**Figura 115:** Imagem de microscopia eletrônica de transmissão. Fibra muscular do músculo médio glúteo, doente 40 do grupo das FEPP. A seta indica as alterações da linha Z (X5000).

#### 2.1.27.2.2.7. Perda da banda I

As preparações foram observadas e classificadas em função da presença ou ausência da perda da banda I (tabela 144). Não foram encontradas diferenças entre os dois grupos (Teste exato de Fisher  $p=0,22$ ).

Perda da banda I	FEPP	OA	Total
Presente	0 (0%)	2 (5%)	2(2,4%)
Ausente	45 (100%)	38 (95%)	83 (97,6%)
Total	45 (100%)	40 (100%)	85 (100%)

**Tabela 144:** Perda da banda I. Percentagens em função do grupo e presença ou ausência da alteração.

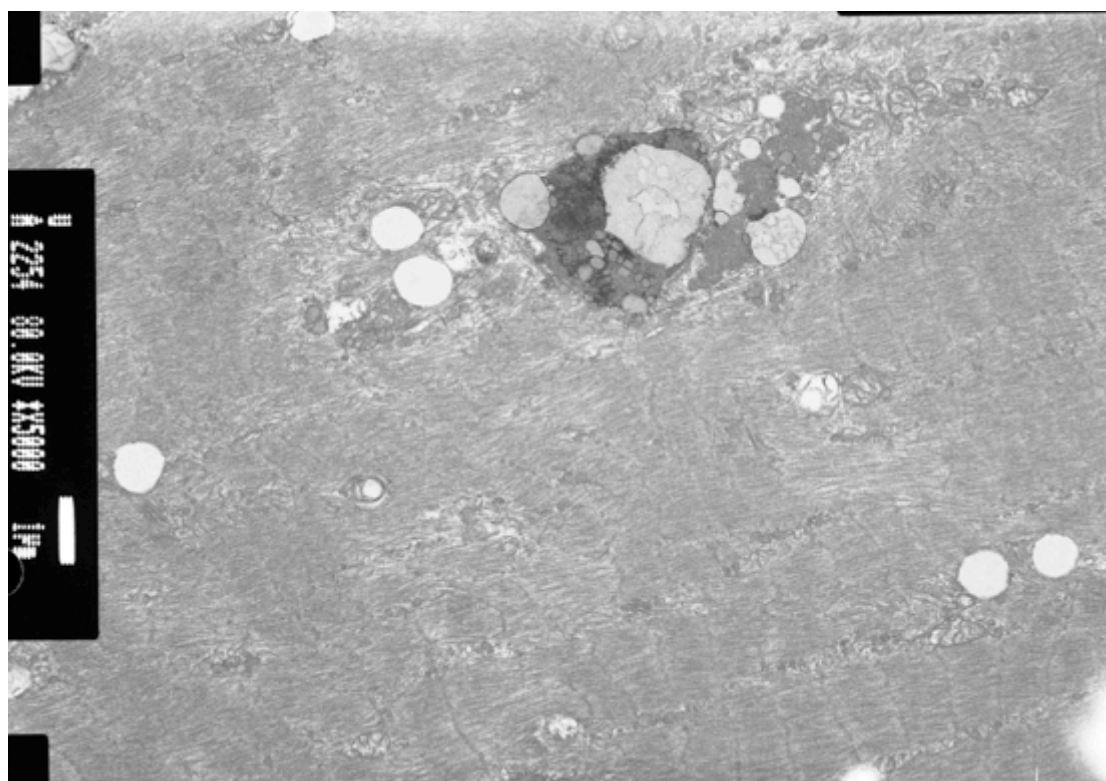


#### 2.1.27.2.2.8. Perda da banda A

As preparações foram observadas (figura 116) e classificadas em função da presença ou ausência da perda da banda A (tabela 145). Não foram encontradas diferenças entre os dois grupos (Teste exato de Fisher  $p=0,22$ ).

Perda da banda A	FEPP	OA	Total
Presente	0 (0%)	2 (5%)	2 (2,4%)
Ausente	45 (100%)	38 (95%)	83 (97,6%)
Total	45 (100%)	40 (100%)	85 (100%)

**Tabela 145:** Perda da banda A. Percentagens em função do grupo e presença ou ausência da alteração.



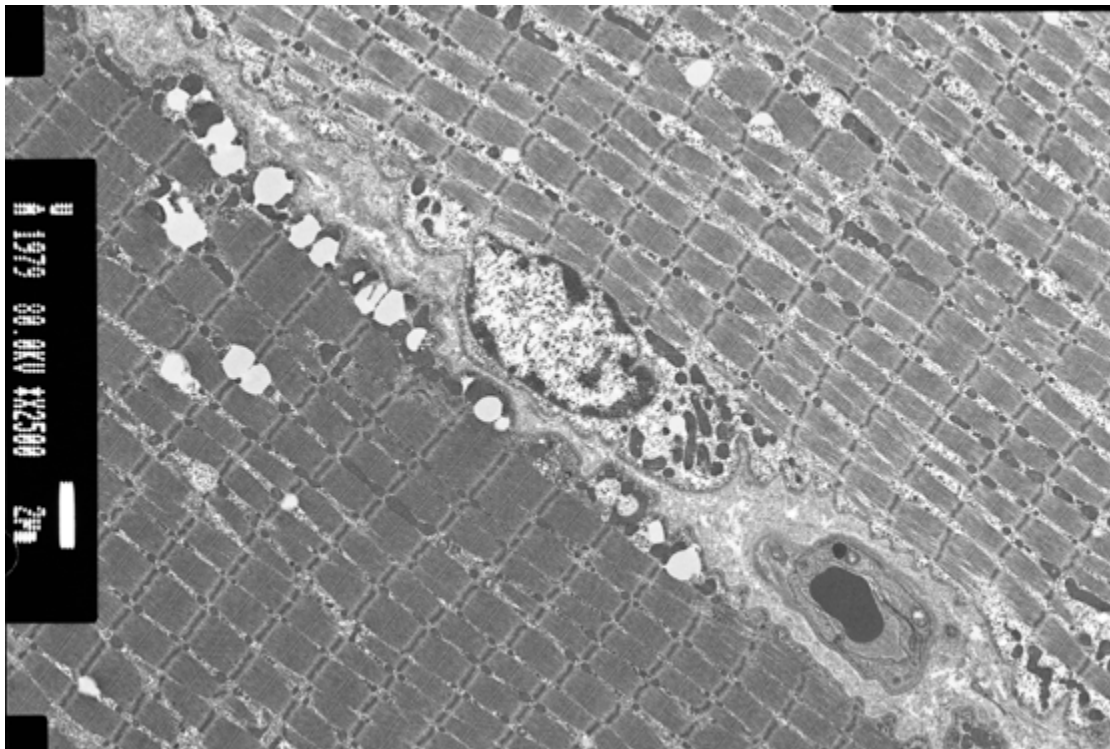
**Figura 116:** Imagem de microscopia eletrônica de transmissão. Fibra muscular do músculo médio glúteo, doente 37 do grupo da OA. É visível a perda da organização dos sarcômeros devido ao desaparecimento da banda A (X5000).

### 2.1.27.2.3. Núcleos

#### 2.1.27.2.3.1. Localização

##### 2.1.27.2.3.1.1. Periférica

A localização periférica dos núcleos é a sua posição habitual (figura 117). Está presente em todos os casos pelo que em relação a esta variável os grupos são iguais.



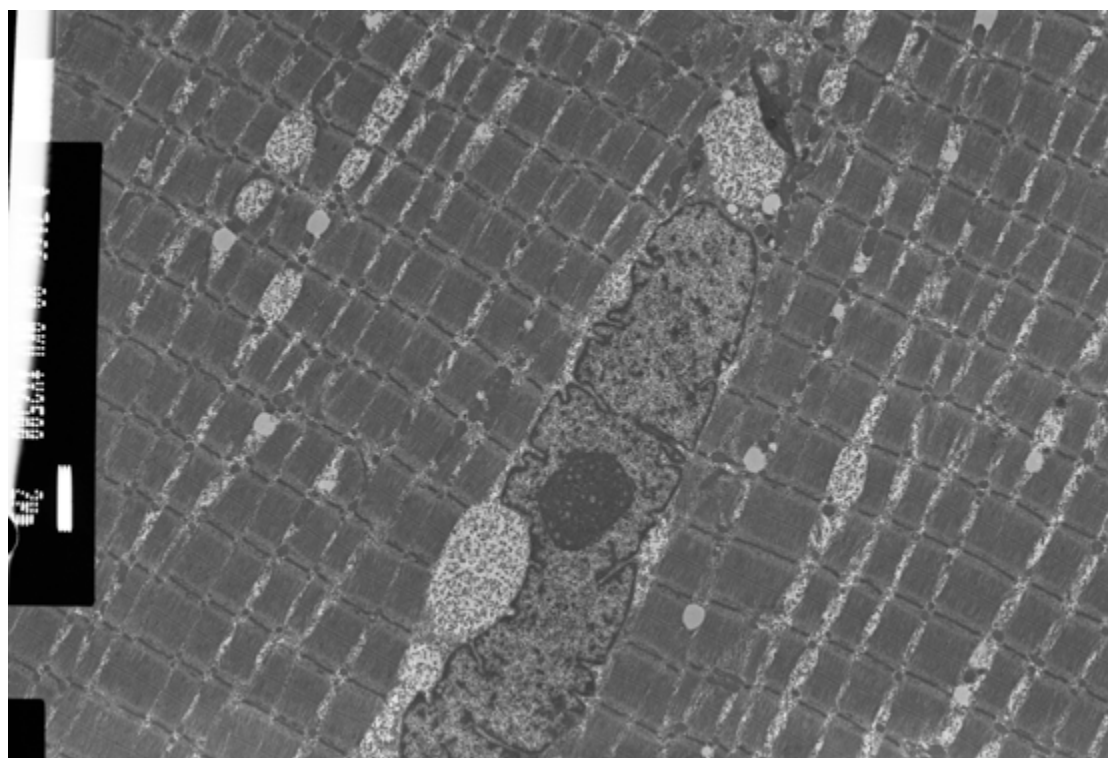
**Figura 117:** Fotografia de microscopia eletrônica de transmissão. Fibras musculares do músculo médio glúteo, doente 23 do grupo da OA. Na Fibra muscular em posição súpero-direita é visível um núcleo localizado à periferia. (X2.500).

#### 2.1.27.2.3.1.2. Central

Em algumas fibras musculares, alguns dos núcleos adotam uma posição central (figura 118). As preparações foram observadas e classificadas em função da presença ou ausência de núcleos em posição central (tabela 146). Não foram encontradas diferenças entre os dois grupos (Teste exato de Fisher  $p=0,39$ ).

Núcleos em posição central	FEPF	OA	Total
Presente	18 (40%)	20 (50%)	38 (44,7%)
Ausente	27 (60%)	20 (50%)	47 (55,3%)
Total	45 (100%)	40(100%)	85 (100%)

**Tabela 146:** Núcleos em posição central. Percentagens em função do grupo e presença ou ausência dos núcleos em posição central.



**Figura 118:** Fotografia de microscopia eletrônica de transmissão. Fibra muscular do músculo médio glúteo, doente 25 do grupo das FEPF. Observa-se um núcleo em posição central (X2500).

#### 2.1.27.2.3.2. Alterações da forma / distribuição da cromatina/ inclusões

Não foi identificado em nenhum dos casos, alteração na forma dos núcleos, alteração na distribuição da cromatina ou presença de inclusões nucleares (tabela 147). Os dois grupos são por isso iguais em relação a esta variável.

<b>Alterações de forma/ alterações cromatina/ inclusões</b>	<b>FEPF</b>	<b>OA</b>	<b>Total</b>
<b>Presente</b>	<b>0(0%)</b>	<b>0 (0%)</b>	<b>0 (0%)</b>
<b>Ausente</b>	<b>45 (100%)</b>	<b>40 (100%)</b>	<b>85 (100%)</b>
<b>Total</b>	<b>45 (100%)</b>	<b>40(100%)</b>	<b>85 (100%)</b>

**Tabela 147:** Núcleo, alterações de forma/ alterações cromatina/ inclusões.

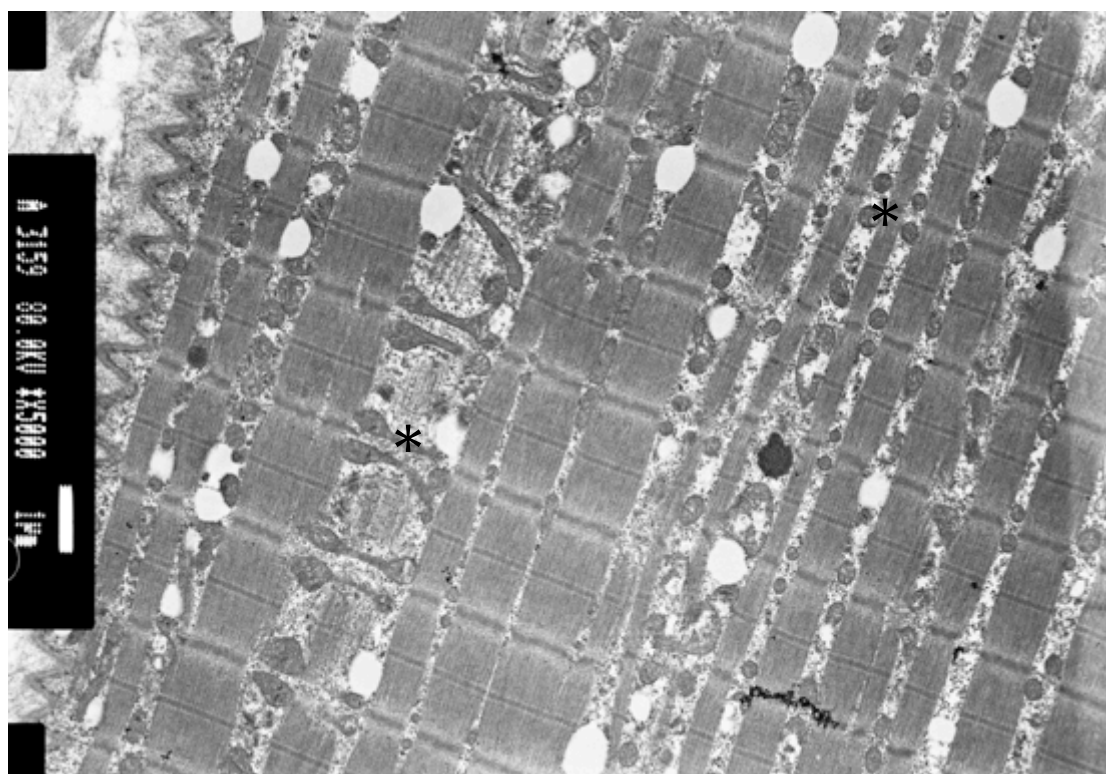
#### 2.1.27.2.4. Mitocôndrias

##### 2.1.27.2.4.1. Localização

A localização mais frequente das mitocôndrias é junto às bandas I (figura 119). Em determinadas circunstâncias é possível observar as mitocôndrias em outros locais como na região de perda de miofibrilhas e na região subsarcoplasmática.

##### 2.1.27.2.4.1.1. Junto à banda I

Em todas as biópsias foram observadas mitocôndrias na sua localização habitual, junto à banda I. Não foram por isso detetadas diferenças entre os dois grupos, FEPF e controlo.



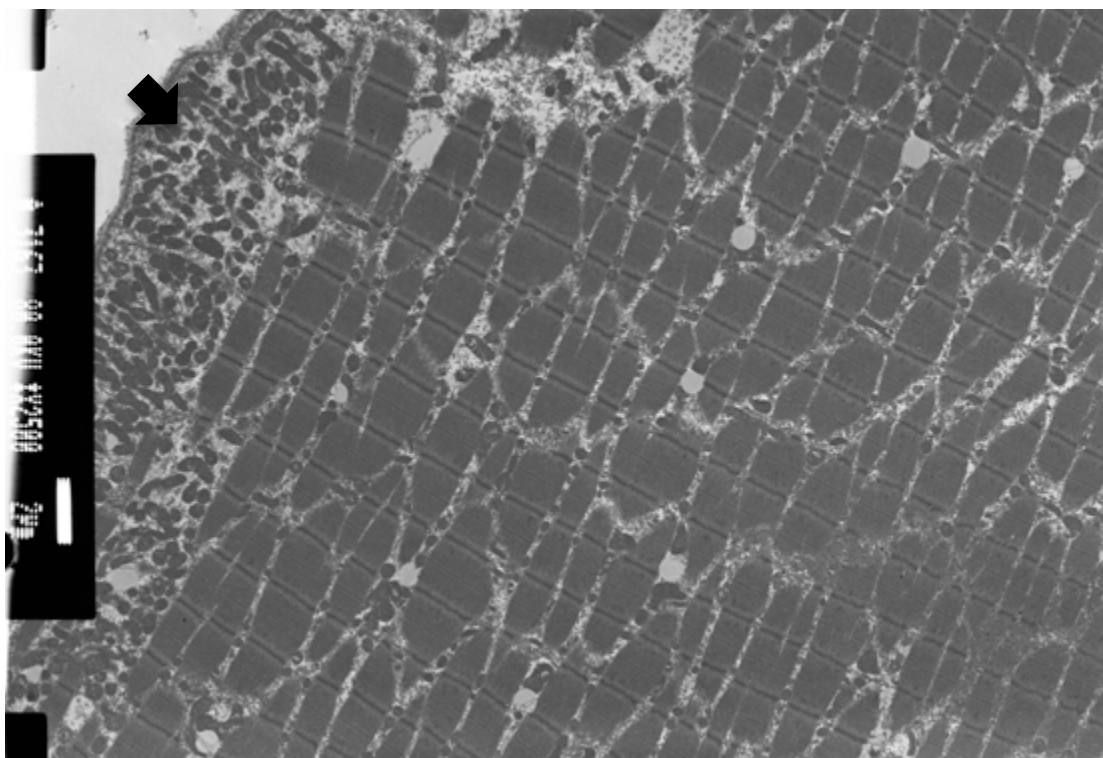
**Figura 119:** Fotografia de microscopia eletrônica de transmissão. Fibra muscular do músculo médio glúteo, doente 25 do grupo da OA. \*Mitocôndrias com localização junto à banda I (X2500).

#### 2.1.27.2.4.1.2. Nas zonas de perda de miofibrilhas e subsarcoplasmática

As preparações foram observadas (figura 120) e classificadas em função da presença ou ausência de mitocôndrias nas zonas de perda de miofibrilhas e na região subsarcoplasmática (tabela 148). Embora não se tivesse identificado uma diferença com significado estatístico entre os dois grupos (Teste exato de Fisher  $p= 0,11$ ), verificou-se uma maior tendência para a sua presença no grupo das FEPF (84,4%) face ao grupo de controlo (69,2%).

<b>Mitocôndrias nas zonas de perda de miofibrilhas e/ou região subsarcoplasmática</b>	<b>FEPF</b>	<b>OA</b>	<b>Total</b>
<b>Presente</b>	<b>38 (84,4%)</b>	<b>27 (69,2%)</b>	<b>65 (77,4%)</b>
<b>Ausente</b>	<b>7 (15,6%)</b>	<b>12 (30,8%)</b>	<b>19 (22,6%)</b>
<b>Total</b>	<b>45 (100%)</b>	<b>39(100%)</b>	<b>84 (100%)</b>

**Tabela 148:** Mitocôndrias nas zonas de perda de miofibrilhas e/ou região subsarcoplasmática. Percentagens em função do grupo e presença ou ausência das mitocôndrias com essa localização.



**Figura 120:** Fotografia de microscopia eletrônica de transmissão. Fibra muscular do músculo médio glúteo, doente 21 do grupo da OA. A seta indica as mitocôndrias com localização subsarcoplasmática (X2500).

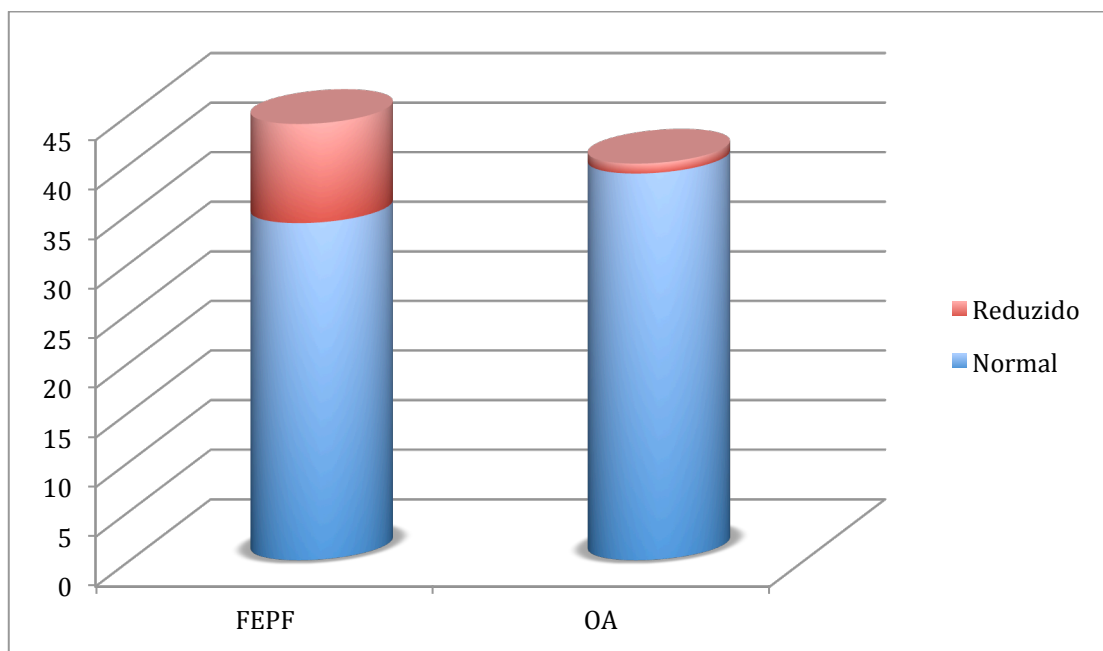
#### 2.1.27.2.4.2. Número de mitocôndrias

Através da observação das preparações foi efetuada a quantificação das mitocôndrias em número normal ou reduzido (tabela 149 e figura 121). Identificou-se uma diferença com significado estatístico entre os dois grupos em estudo (teste exato de Fisher  $p = 0,008$ ), em que o grupo das FEPF apresenta um maior número de casos com diminuição do número de mitocôndrias.

Número de mitocôndrias	FEPF	OA	Total
Normal	34(77,3%)	39 (97,5%)	73 (86,9%)
Reduzido	10 (22,7%)	1 (2,5%)	11 (13,1%)
Total	44 (100%)	40(100%)	84 (100%)

**Tabela 149:** Número de mitocôndrias. Percentagens em função do grupo e presença de mitocôndrias em número normal ou reduzido.





**Figura 121:** Gráfico da distribuição dos doentes com número de mitocôndrias normal e reduzido por grupo.

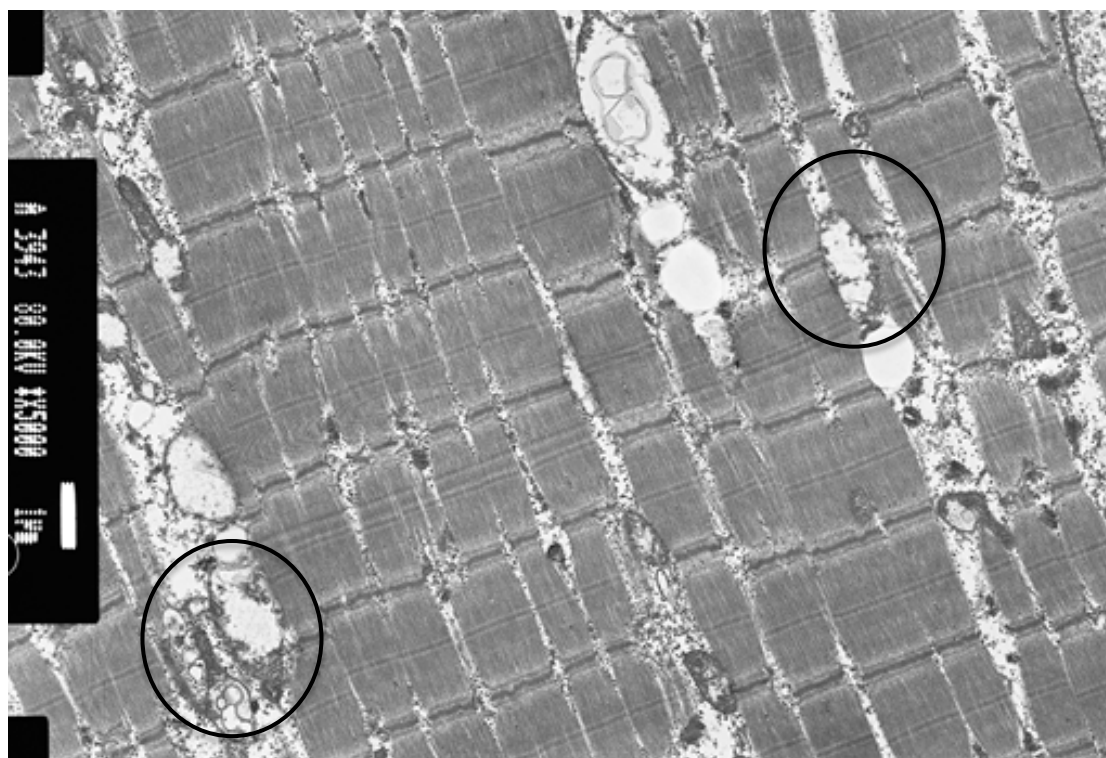
#### 2.1.27.2.4.3. Alterações (edema, forma, tamanho, cristas)

As preparações foram observadas (figura 122) e classificadas em função da presença ou ausência de alterações (edema, forma, tamanho e cristas) nas mitocôndrias. A presença destas alterações foi ainda quantificada (tabela 150) em função da sua intensidade em ligeira, moderada e intensa (+, ++, +++). Não foram encontradas diferenças entre os dois grupos (Mann-Whitney,  $p = 0,28$ ).



Alterações nas mitocôndrias	FEPF	OA	Total
Ligeira (+)	14 (31,1%)	18 (46,1%)	32 (38,1%)
Moderada (++)	9 (20%)	8 (20,5%)	17 (20,2%)
Intensa (+++)	1 (2,2%)	1 (2,6%)	2 (2,4%)
Ausente	21(46,7%)	12 (30,8%)	33 (39,3%)
Total	45 (100%)	39 (100%)	84(100%)

**Tabela 150:** Alterações mitocondriais. Percentagens em função do grupo e da intensidade das alterações mitocondriais.



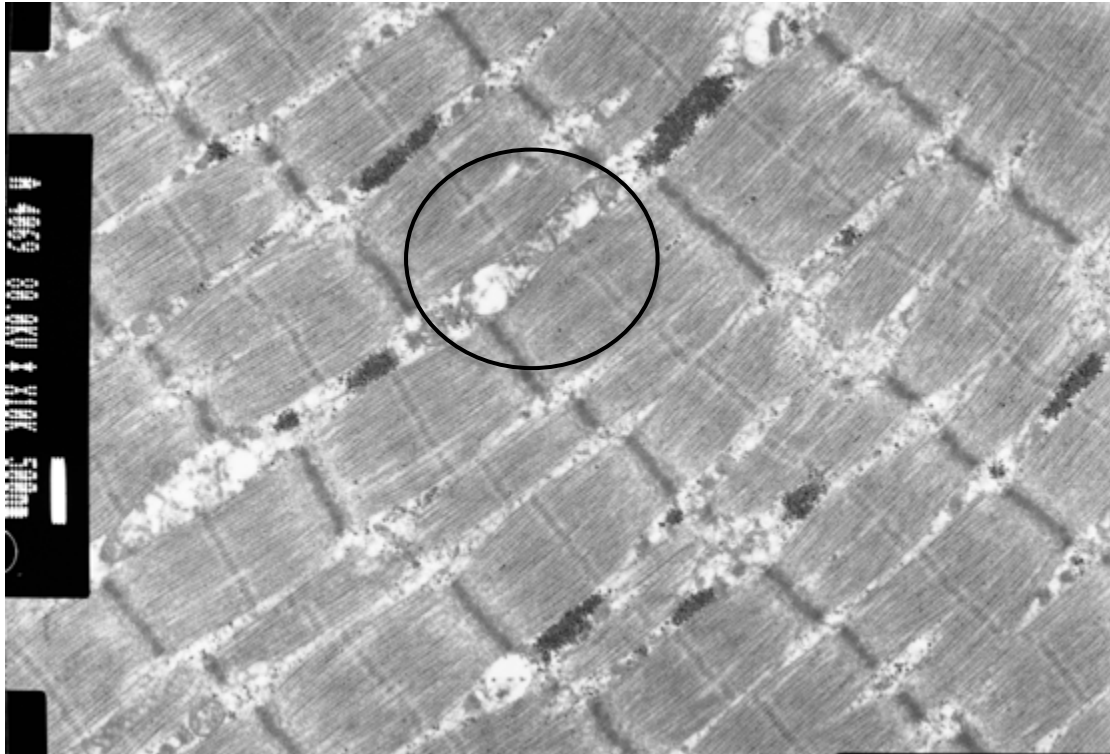
**Figura 122:** Fotografia de microscopia eletrónica de transmissão. Fibra muscular do músculo médio glúteo, doente 43 do grupo das FEPF. Os círculos identificam mitocôndrias com edema (X5000).

#### 2.1.27.2.4.4. Inclusões/ corpos densos/ glicogénio

As preparações foram observadas (figura 123) e classificadas em função da presença ou ausência de inclusões, corpos densos ou glicogénio nas mitocôndrias. A sua presença foi ainda quantificada (tabela 151) em função da sua intensidade em ligeira, moderada e intensa (+, ++, +++). Não foram encontradas diferenças entre os dois grupos (Mann-Whitney,  $p=0,44$ ).

Inclusões/corpos densos/ glicogénio	FEPF	OA	Total
Ligeira (+)	9 (20,4%)	15 (38,5%)	24 (28,9%)
Moderada (++)	5 (11,4%)	2 (5,1%)	7 (8,4%)
Intensa (+++)	0(0%)	0 (0%)	0 (0%)
Ausente	30(68,2%)	22 (56,4%)	52 (62,7 %)
Total	45 (100%)	39 (100%)	84(100%)

**Tabela 151:** Mitocôndrias - Inclusões/corpos densos/ glicogénio. Percentagens em função do grupo e da intensidade da presença de Inclusões/corpos densos/ glicogénio.



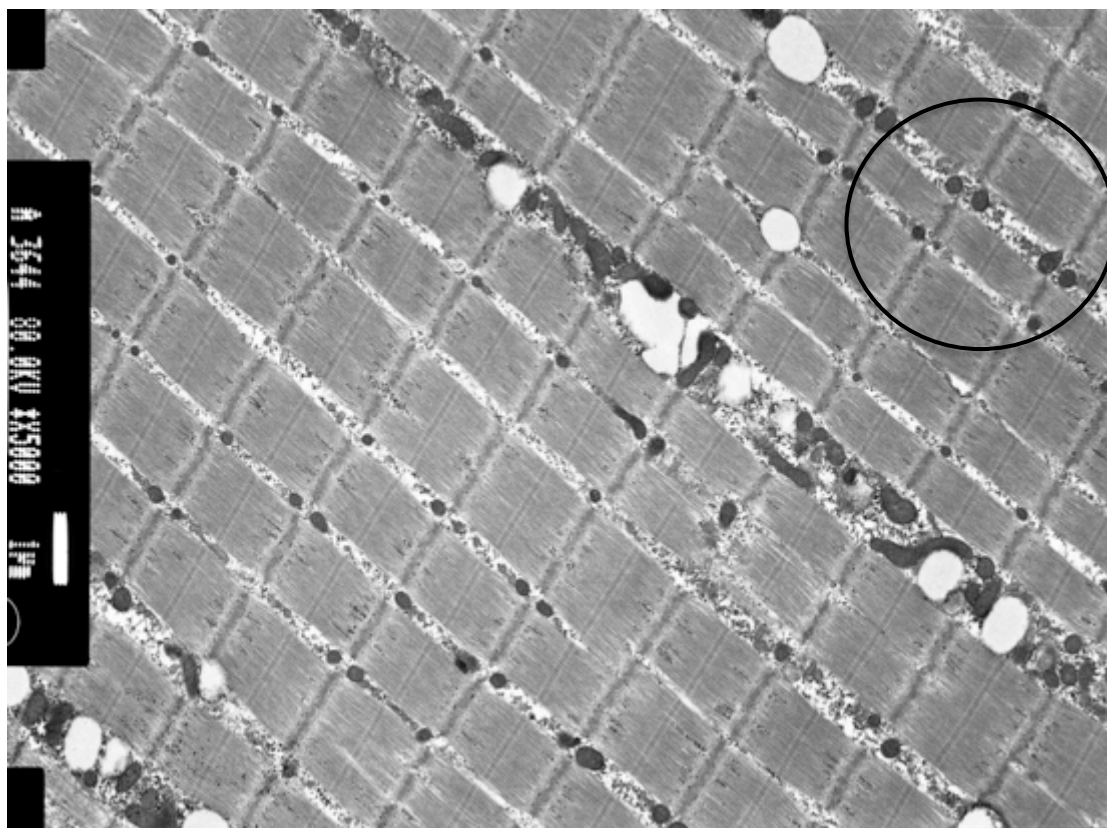
**Figura 123:** Fotografia de microscopia eletrônica de transmissão. Fibra muscular do músculo médio glúteo, doente 20 do grupo das FEPF. O círculo identifica a presença de glicogénio nas mitocôndrias (X5000).

#### **2.1.27.2.5. Sistemas de membranas (retículo sarcoplasmático + túbulos T)**

##### **2.1.27.2.5.1. Localização**

##### **2.1.27.2.5.1.1. Tríades na junção das bandas I/A**

A localização das tríades na junção das bandas I com as bandas A é a sua localização habitual (figura 124). De uma forma constante foi identificado em todos os casos esta localização. Assim, podemos considerar os dois grupos como iguais no que diz respeito a esta variável.



**Figura 124:** Fotografia de microscopia eletrônica de transmissão. Fibra muscular do músculo médio glúteo, doente 20 do grupo das FEPF. O círculo identifica a presença de tríades (X5000).

#### **2.1.27.2.5.1.2. Tríades com localização anómala**

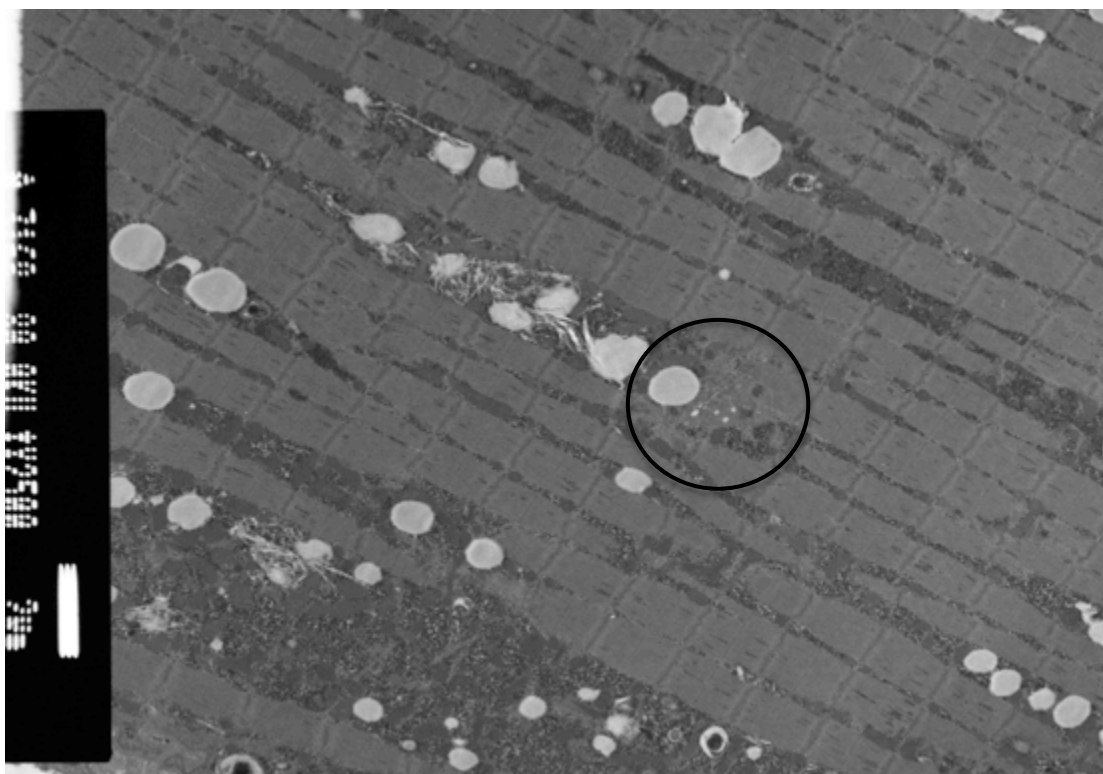
Nos casos observados, não foi identificada a presença de tríades em localização anómala. Nesta variável os dois grupos são iguais.

#### 2.1.27.2.5.2. Alterações (edema, replicação das tríades, estruturas em favo de mel, agregados tubulares)

As preparações foram observadas (figura 125) e classificadas em função da presença ou ausência de alterações nos sistemas de membrana (retículo sarcoplasmático + túbulos T) . Estas alterações foram ainda quantificadas (tabela 152) em função da sua intensidade em ligeira, moderada e intensa (+, ++, +++). Não foram encontradas diferenças entre os dois grupos (Mann-Whitney,  $p=0,38$ ).

<b>Alterações no Sistema de Membranas</b>	<b>FEPP</b>	<b>OA</b>	<b>Total</b>
<b>Ligeira (+)</b>	<b>3 (7%)</b>	<b>4 (10%)</b>	<b>7 (8,4%)</b>
<b>Moderada (++)</b>	<b>0 (0%)</b>	<b>1 (2,5%)</b>	<b>1 (1,2%)</b>
<b>Intensa (+++)</b>	<b>0 (0%)</b>	<b>0 (0%)</b>	<b>0 (0%)</b>
<b>Ausente</b>	<b>40 (93%)</b>	<b>35 (87,5%)</b>	<b>75 (90,4 %)</b>
<b>Total</b>	<b>43 (100%)</b>	<b>40 (100%)</b>	<b>83 (100%)</b>

**Tabela 152:** Alterações no sistema de membranas. Percentagens em função do grupo e da intensidade das alterações.



**Figura 125:** Fotografia de microscopia eletrônica de transmissão. Fibra muscular do músculo médio glúteo, doente 20 do grupo das FEPP. O círculo identifica a presença de edema das tríades (X2500).

#### **2.1.27.2.6. Depósitos e partículas**

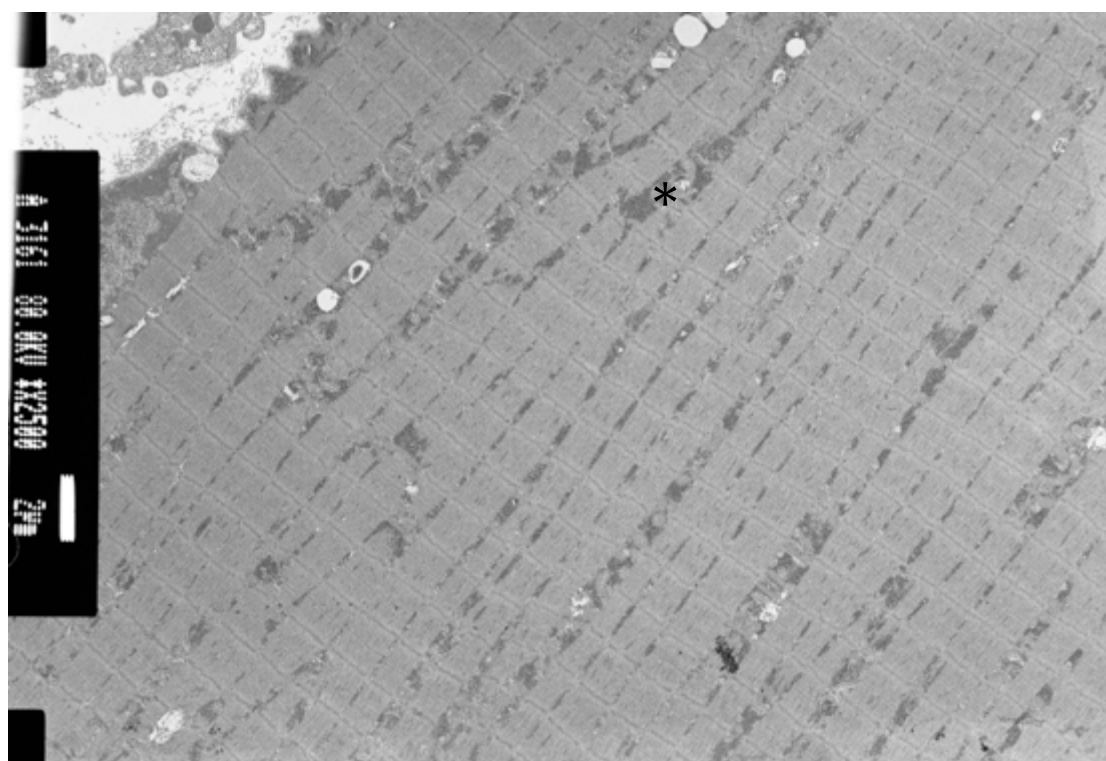
##### **2.1.27.2.6.1. Glicogénio (15 a 30 nm; em zonas de perda de miofilamentos/subsarcoplasmática; dentro de lisossomas; dentro de mitocôndrias)**

As preparações foram observadas e verificou-se que a presença de depósitos de glicogénio (figura 126) é uma constante em todos casos. A sua presença foi ainda quantificada (tabela 153) em função do seu número em ligeira, moderada e

intensa (+, ++, +++). Não se identificou diferença com significado estatístico entre os dois grupos (Mann-Whitney,  $p=0,99$ ).

Depósitos de glicogénio	FEPP	OA	Total
Ligeira (+)	29 (64,4%)	27 (67,5%)	56 (65,9%)
Moderada (++)	13 (28,9%)	7 (17,5%)	20 (23,5%)
Intensa (+++)	3 (6,7%)	6 (15%)	9 (10,6%)
Total	45 (100%)	40 (100%)	85(100%)

**Tabela 153:** Depósitos de glicogénio. Percentagens em função do grupo e da intensidade dos depósitos.



**Figura 126:** Fotografia de microscopia electrónica de transmissão. Fibra muscular do músculo médio glúteo, doente 15 do grupo das FEPP. O \* identifica a presença de depósitos de glicogénio (X2500).

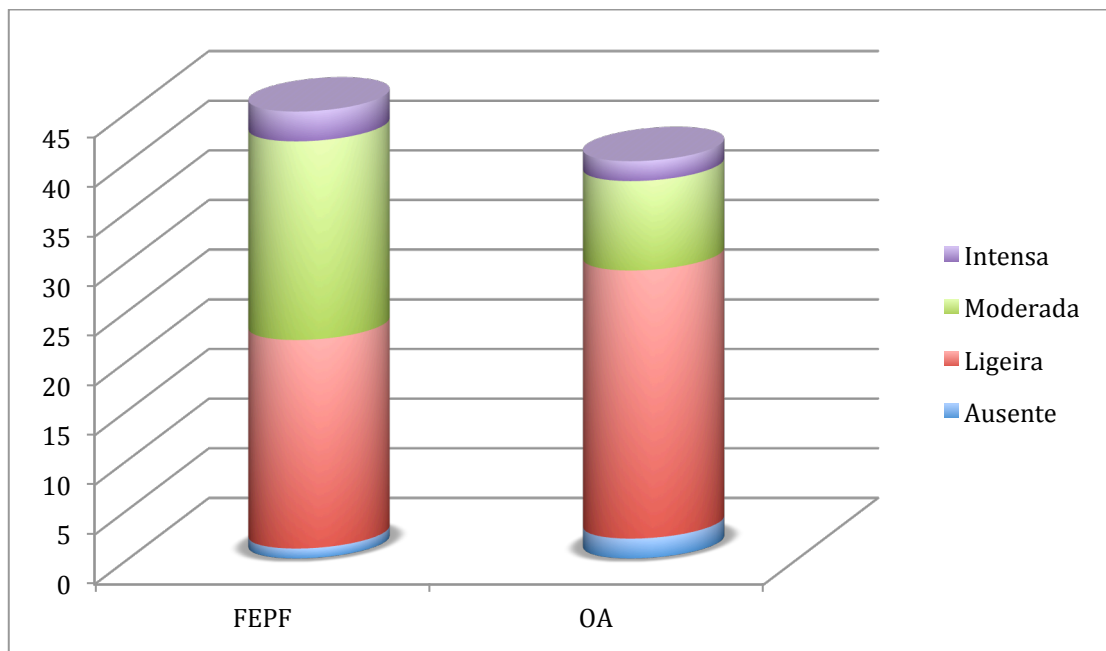
**2.1.27.2.6.2. Lípidos (acumulação entre os miofilamentos, geralmente associado a mitocôndrias normais ou anormais)**

As preparações foram observadas e classificadas em função da presença ou ausência de depósitos de lípidos (figura 128 e 129). A sua presença foi ainda quantificada (tabela 154 e figura 127) em função da sua intensidade em ligeira, moderada e intensa (+, ++, +++). Foi identificada uma diferença entre os dois grupos com significado estatístico (Mann-Whitney,  $p=0,033$ ).

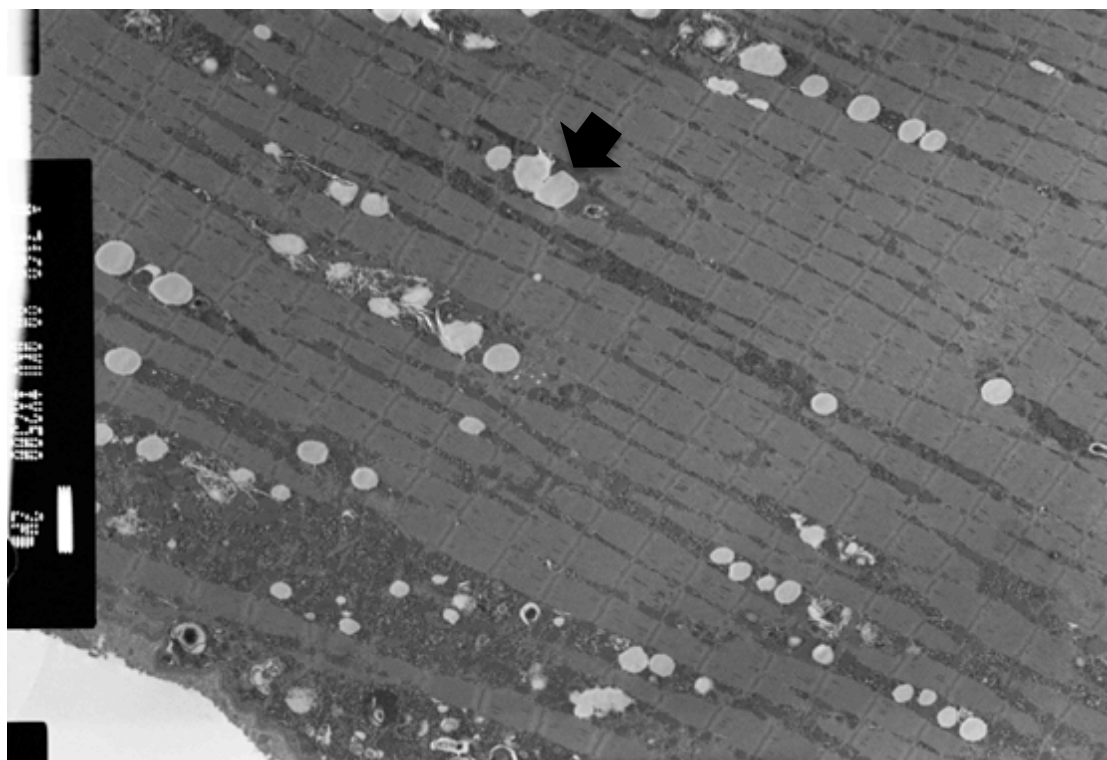
<b>Depósitos lípidos</b>	<b>FEPF</b>	<b>OA</b>	<b>Total</b>
<b>Ligeira (+)</b>	<b>21 (46,7%)</b>	<b>27 (38,5%)</b>	<b>48 (56,5%)</b>
<b>Moderada (++)</b>	<b>20 (44,4%)</b>	<b>9 (22,5%)</b>	<b>29 (34,1%)</b>
<b>Intensa (+++)</b>	<b>3 (6,7%)</b>	<b>2 (5%)</b>	<b>5 (5,9%)</b>
<b>Ausente</b>	<b>1(2,2%)</b>	<b>2 (5%)</b>	<b>3 (3,5 %)</b>
<b>Total</b>	<b>45 (100%)</b>	<b>40 (100%)</b>	<b>85(100%)</b>

**Tabela 154:** Depósitos de Lípidos. Percentagens em função do grupo e da intensidade dos depósitos.

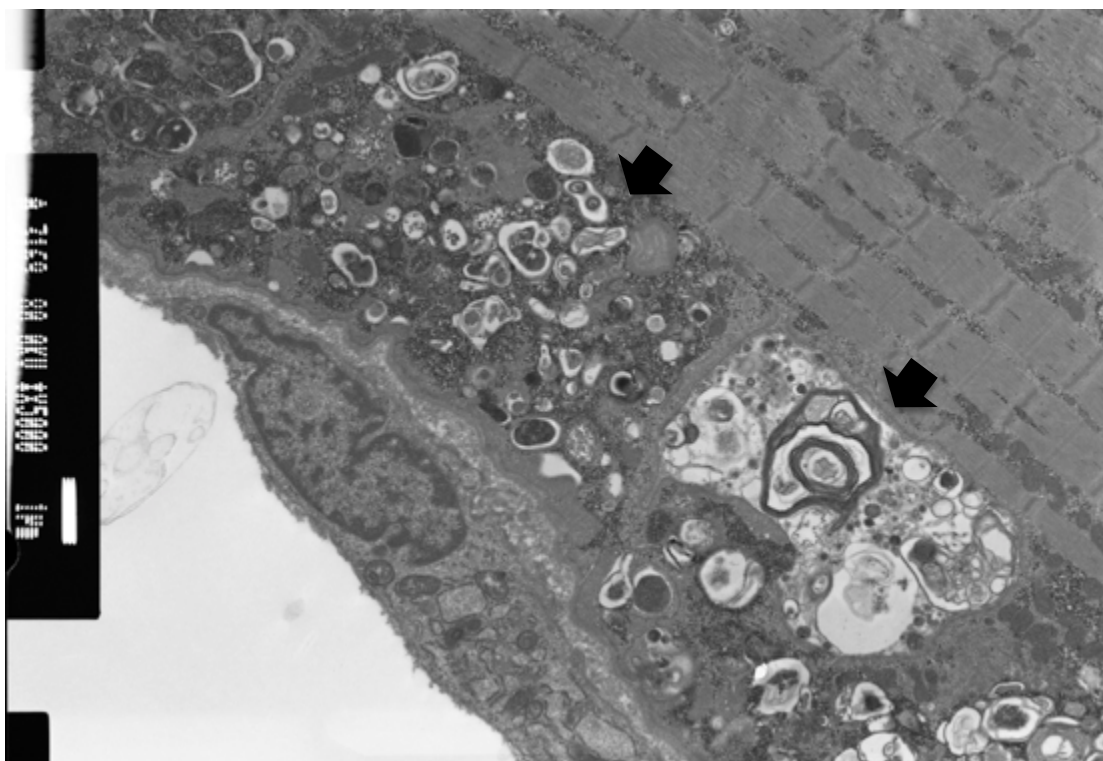




**Figura 127:** Gráfico da distribuição dos doentes em função da intensidade dos depósitos de lípidos e por grupo.



**Figura 128:** Fotografia de microscopia eletrônica de transmissão. Fibra muscular do músculo médio glúteo, doente 9 do grupo das FEPPF. A seta identifica a presença de depósitos de lípidos (X2500).



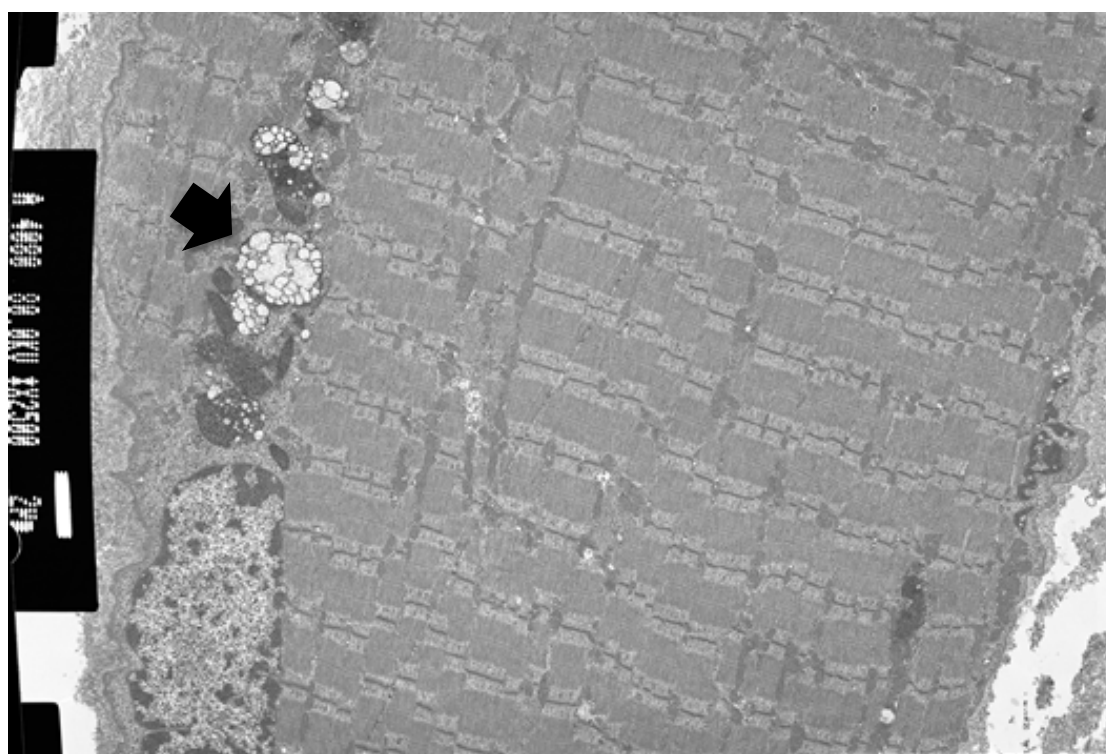
**Figura 129:** Fotografia de microscopia electrónica de transmissão. Fibra muscular do músculo médio glúteo, doente 9 do grupo das FEPP. As setas identificam a presença de depósitos de lípidos complexos (X5000).

#### **2.1.27.2.6.3. Lipofuscina (localização subsarcoplasmática e perinuclear)**

As preparações foram observadas e classificadas em função da presença ou ausência de depósitos de lipofuscina (figura 130). A sua presença foi ainda quantificada (tabela 155) em função da sua intensidade em ligeira, moderada e intensa (+, ++, +++). Não foram encontradas diferenças entre os dois grupos (Mann-Whitney,  $p=0,58$ ).

Depósitos de lipofuscina	FEPP	OA	Total
Ligeira (+)	25 (55,6%)	23 (57,5%)	48 (56,5%)
Moderada (++)	9 (20%)	6 (15%)	15 (17,6%)
Intensa (+++)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Ausente	11 (24,4%)	11 (27,5%)	22 (25,9 %)
Total	45 (100%)	40 (100%)	85(100%)

**Tabela 155:** Depósitos de lipofuscina. Percentagens em função do grupo e da intensidade dos depósitos.



**Figura 130:** Fotografia de microscopia electrónica de transmissão. Fibra muscular do músculo médio glúteo, doente 45 do grupo das FEPP. A seta identifica a presença de depósitos de lipofuscina (X2500).

**2.1.27.2.6.4. Outros (lipopigmento (défice de Vit.E), partículas virais, acumulação de actina, corpos zebra, corpos fingerprint, vacúolos autofágicos)**

Não se observaram outros depósitos ou partículas em todos os casos. Assim, em relação a esta variável não existe diferença entre os dois grupos estudados.

### 2.1.28. Resultados da biópsia óssea

As biópsias foram analisadas e em cada uma efetuada a avaliação Área Total, Área Trabecular, Área de Osteoide, Superfície Trabecular, Superfície Osteoblástica e Superfície Osteoclástica. Dos parâmetros medidos foram ainda aferidos os seguintes valores: Volume Ósseo, %Volume Osteoide, % Superfície Osteoblástica , % Superfície Osteoclástica.

#### 2.1.28.1. Área total

A análise dos resultados está expressa na tabela 156. Em relação à área total não foram identificadas diferenças estatísticas entre os dois grupos em estudo (Mann-Whitney  $p=0.2499$ ).

Área total	N	Min ( $\times 10^8 \mu^2$ )	Média ( $\times 10^8 \mu^2$ )	p25 ( $\times 10^8 \mu^2$ )	P50 (mediana) ( $\times 10^8 \mu^2$ )	p75 ( $\times 10^8 \mu^2$ )	Max ( $\times 10^8 \mu^2$ )	dp ( $\times 10^8 \mu^2$ )
FEPF	48	1,9	5,7	6,1	6,1	6,1	6,1	0,9
OA	37	1,63	5,5	4,8	6,1	6,1	6,1	1,0
Total	85	1,63	5,7	6,1	6,1	6,1	6,1	0,9

**Tabela 156:** Biópsia óssea – área total. Análise estatística por grupo.

### 2.1.28.2. Área trabecular

A análise dos resultados está expressa na tabela 157. Na área trabecular não foram encontradas diferenças com significado estatístico (Mann-Whitney 0,8593) entre os dois grupos.

Área trabecular	N	Min (X10 <sup>8</sup> μ <sup>2</sup> )	Média (X10 <sup>8</sup> μ <sup>2</sup> )	p25 (X10 <sup>8</sup> μ <sup>2</sup> )	P50 (mediana) (X10 <sup>8</sup> μ <sup>2</sup> )	p75 (X10 <sup>8</sup> μ <sup>2</sup> )	Max (X10 <sup>8</sup> μ <sup>2</sup> )	dp (X10 <sup>8</sup> μ <sup>2</sup> )
FEPF	48	0,16	1,1	0,8	1,1	1,47	2,1	0,46
OA	37	0,4	1,1	0,58	1,1	1,4	2,7	0,59
Total	85	0,16	1,1	0,69	1,1	1,4	2,7	0,5

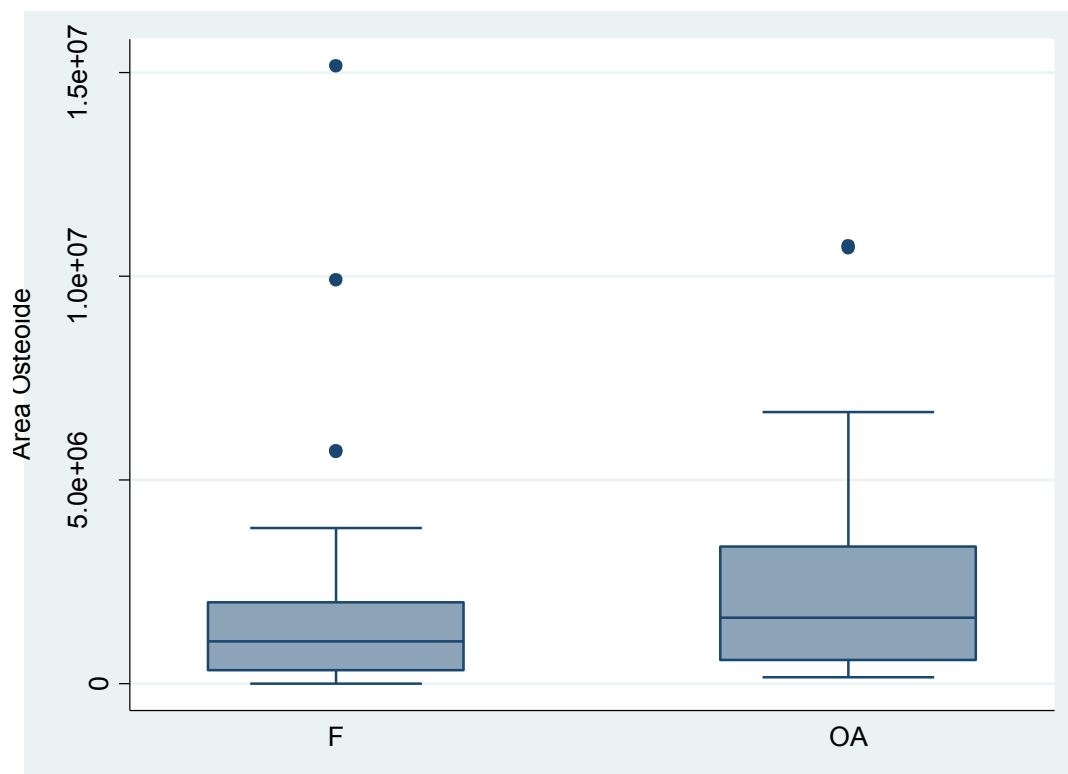
**Tabela 157:** Biópsia óssea – área trabecular. Análise estatística por grupo.

### 2.1.28.3. Área osteoide

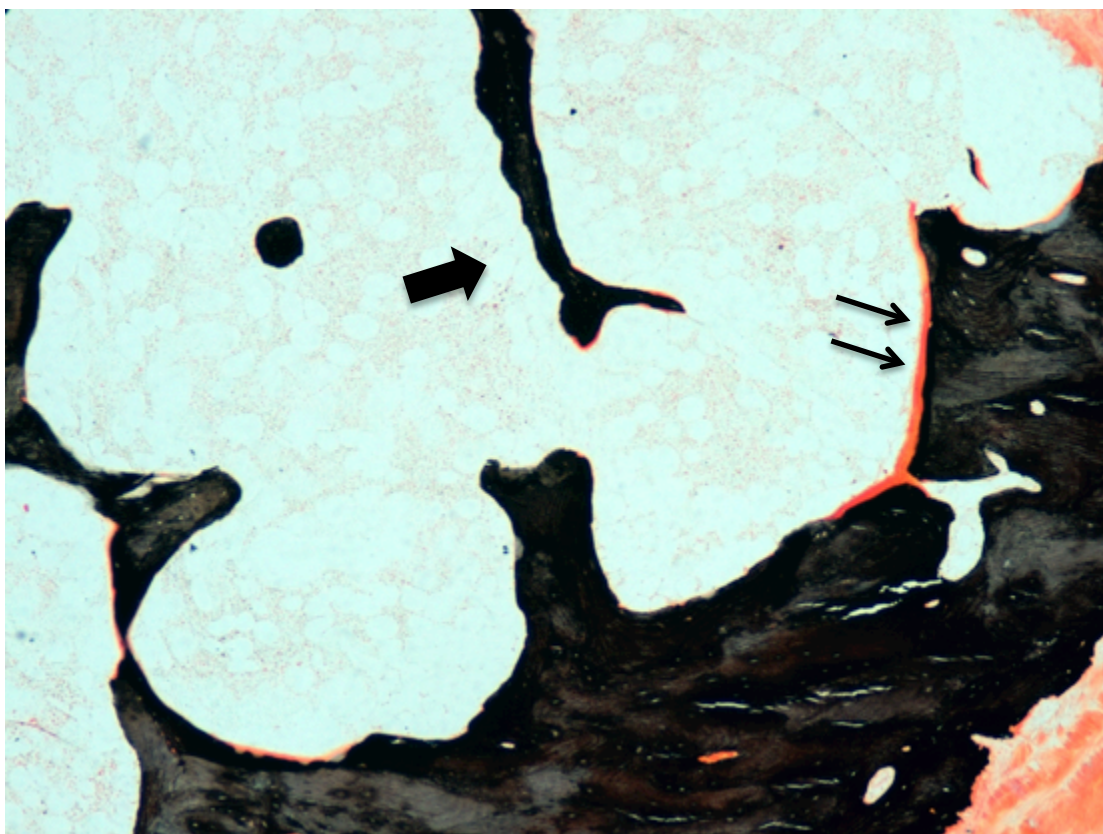
As biópsias foram analisadas para quantificação da área osteoide (figura 132) e verificou-se uma tendência para a área osteoide ser maior no grupo OA (tabela 158 e figura 131). Contudo, não se identificou uma diferença com significado estatístico entre os dois grupos (Mann-Whitney p=0,0956)

Área osteoide	N	Min (X10 <sup>8</sup> μ <sup>2</sup> )	Média (X10 <sup>8</sup> μ <sup>2</sup> )	p25 (X10 <sup>8</sup> μ <sup>2</sup> )	P50 (mediana) (X10 <sup>8</sup> μ <sup>2</sup> )	p75 (X10 <sup>8</sup> μ <sup>2</sup> )	Max (X10 <sup>8</sup> μ <sup>2</sup> )	dp (X10 <sup>8</sup> μ <sup>2</sup> )
FEPF	48	0	0,018	0,003	0,01	0,02	0,15	0,03
OA	37	0,001	0,025	0,005	0,016	0,03	0,1	0,003
Total	85	0	0,02	0,005	0,01	0,03	0,15	0,003

**Tabela 158:** Biópsia óssea – área osteoide. Análise estatística por grupo.



**Figura 131:** Gráfico da distribuição da área osteoide por grupo. F- fratura da extremidade proximal do fêmur. OA- osteoartrose da anca.



**Figura 132:** Imagem histológica de osso. Doente 36 do grupo das FEPF. Seta larga identifica espícula óssea (osso mineralizado) as setas pequenas identificam tecido osteoide (Von Kossa, X100)

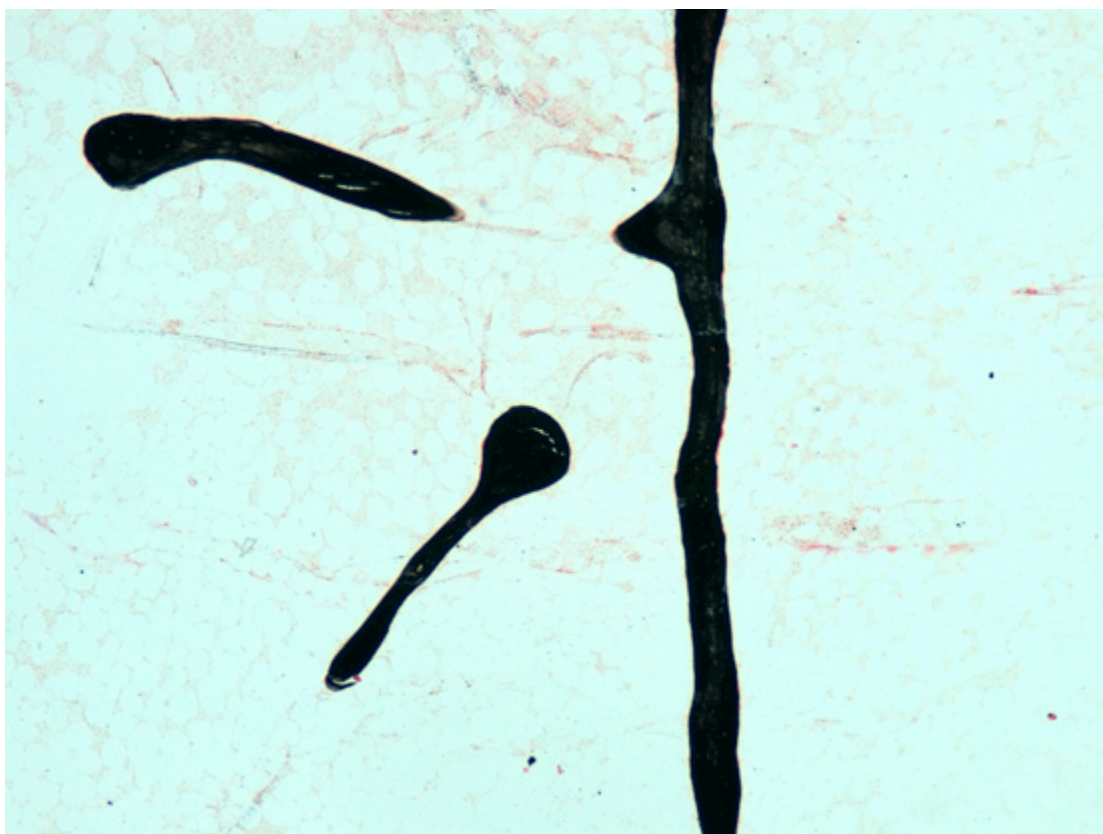
#### 2.1.28.4. Superfície trabecular

Na superfície trabecular (figura 133) não foi identificada diferença entre os dois grupos (Mann-Whitney  $p=0,4148$ ). A análise dos resultados está expressa na tabela 159.

<b>Superfície trabecular</b>	<b>N</b>	<b>Min</b> ( $\times 10^8 \mu^2$ )	<b>Média</b> ( $\times 10^8 \mu^2$ )	<b>p25</b> ( $\times 10^8 \mu^2$ )	<b>P50 (mediana)</b> ( $\times 10^8 \mu^2$ )	<b>p75</b> ( $\times 10^8 \mu^2$ )	<b>Max</b> ( $\times 10^8 \mu^2$ )	<b>dp</b> ( $\times 10^8 \mu^2$ )
<b>FEPF</b>	48	0,07	0,28	0,24	0,28	0,35	0,49	0,1
<b>OA</b>	37	0,1	0,28	0,2	0,26	0,31	0,55	0,1
<b>Total</b>	85	0,07	0,28	0,22	0,26	0,35	0,55	0,1

**Tabela 159:** Biópsia óssea – superfície trabecular. Análise estatística por grupo.





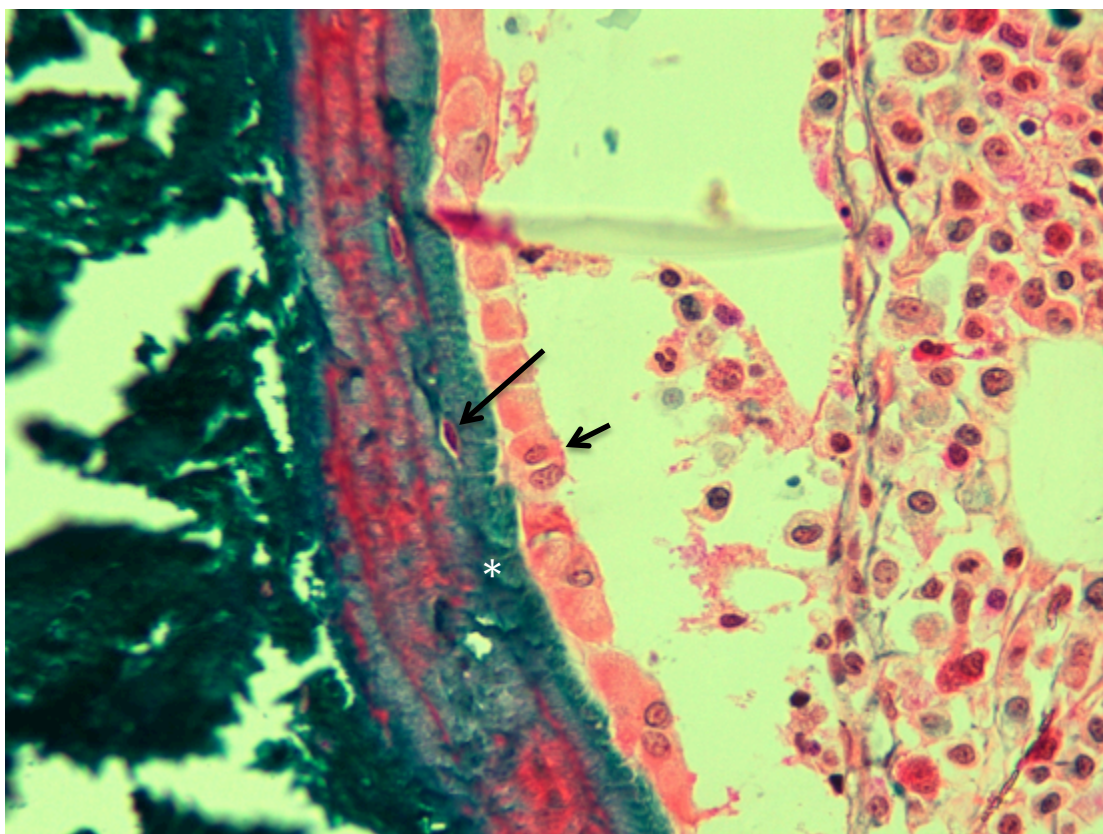
**Figura 133:** Imagem histológica de osso. Doente 5 do grupo das FEPF. Raras trabéculas ósseas que assumem o aspecto característico de letras chinesas, típico da osteoporose (Von Kossa, X400).

#### 2.1.28.5. Superfície osteoblástica

Na superfície osteoblástica (figura 134) não foi encontrada diferença estatística entre os dois grupos (Mann-Whitney  $p=0,9915$ ) A análise dos resultados está expressa na tabela 160.

<b>Superfície osteoblástica</b>	<b>N</b>	<b>Min</b> ( $\times 10^8 \mu^2$ )	<b>Média</b> ( $\times 10^8 \mu^2$ )	<b>p25</b> ( $\times 10^8 \mu^2$ )	<b>P50 (mediana)</b> ( $\times 10^8 \mu^2$ )	<b>p75</b> ( $\times 10^8 \mu^2$ )	<b>Max</b> ( $\times 10^8 \mu^2$ )	<b>dp</b> ( $\times 10^8 \mu^2$ )
<b>FEPF</b>	48	0	0,003	0	0	0,004	0,02	0,006
<b>OA</b>	37	0	0,005	0	0	0,005	0,05	0,01
<b>Total</b>	85	0	0,004	0	0	0,005	0,05	0,008

**Tabela 160:** Biópsia óssea – superfície osteoblástica. Análise estatística por grupo.



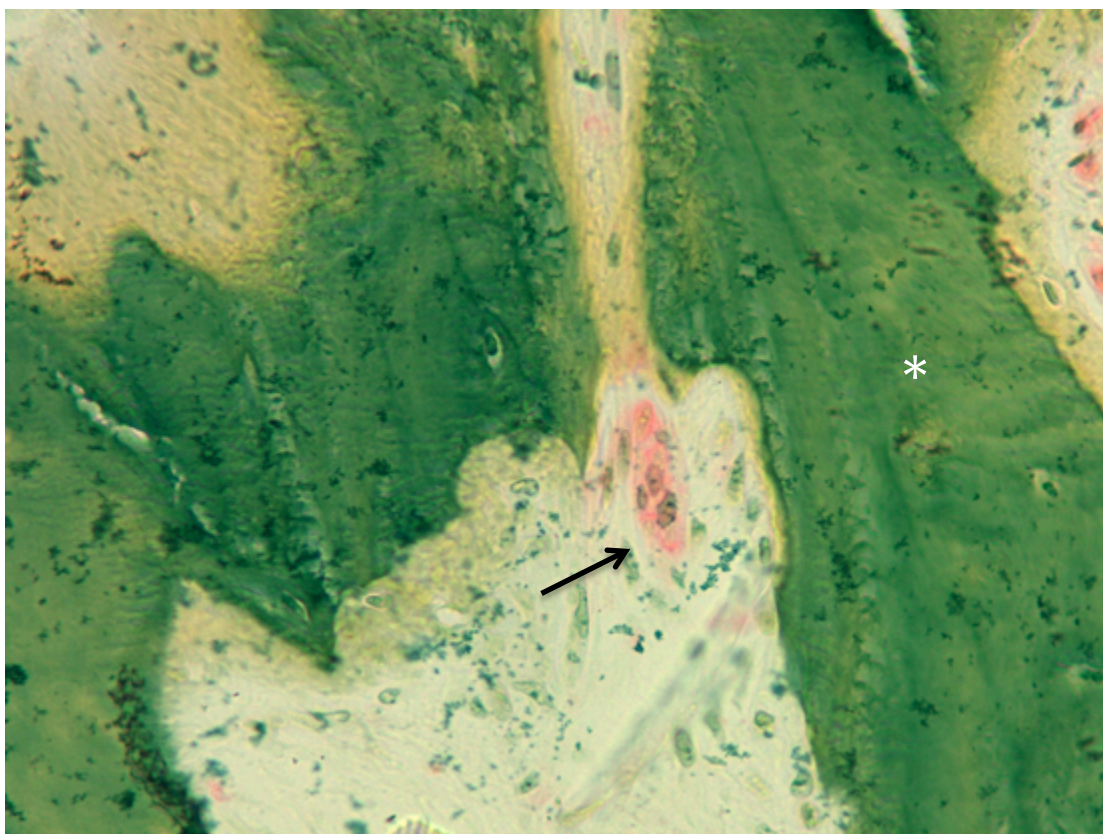
**Figura 134:** Imagem histológica de osso. Doente 20 do grupo OA. A seta pequena assinala a presença de osteoblastos. A seta grande localiza a presença de um osteócito. O asterisco localiza osso mineralizado (Tricrômico, 1000X)

#### 2.1.28.6. Superfície osteoclástica

Na superfície osteoclástica (figura 135) não foi detetada diferença estatística entre os dois grupos (Mann-Whitney  $p=0,4777$ ). A análise dos resultados está expressa na tabela 161.

Superfície osteoclástica	N	Min ( $\times 10^8 \mu^2$ )	Média ( $\times 10^8 \mu^2$ )	p25 ( $\times 10^8 \mu^2$ )	P50 (mediana) ( $\times 10^8 \mu^2$ )	p75 ( $\times 10^8 \mu^2$ )	Max ( $\times 10^8 \mu^2$ )	dp ( $\times 10^8 \mu^2$ )
FEPF	48	0	0,002	0	00,1	0,003	0,01	0,003
OA	37	0	0,001	0	0,0007	0,002	0,009	0,002
Total	85	0	0,002	0	0,0008	0,003	0,01	0,003

**Tabela 161:** Biópsia óssea – superfície osteoclástica. Análise estatística por grupo.



**Figura 135:** Imagem histológica de osso. Doente 47 do grupo das FEPF. A seta identifica um osteoclasto. O asterisco localiza osso mineralizado (TRAP , X400) .

#### 2.1.28.7. Volume ósseo (%)

Na % do volume ósseo não foi identificada diferença estatística entre os dois grupos (Mann-Whitney  $p=0,6737$ ). A análise dos resultados está expressa na tabela 162.

<b>Volume ósseo %</b>	<b>N</b>	<b>min</b>	<b>Média</b>	<b>p25</b>	<b>P50 (mediana)</b>	<b>p75</b>	<b>max</b>	<b>dp</b>
<b>FEPF</b>	48	2,6	19,3	14,1	19,1	25,3	38,8	7,8
<b>OA</b>	37	7,1	20,8	11,6	20,6	26,8	44,9	10,2
<b>Total</b>	85	2,5	19,9	13,9	19,7	25,7	44,9	8,9

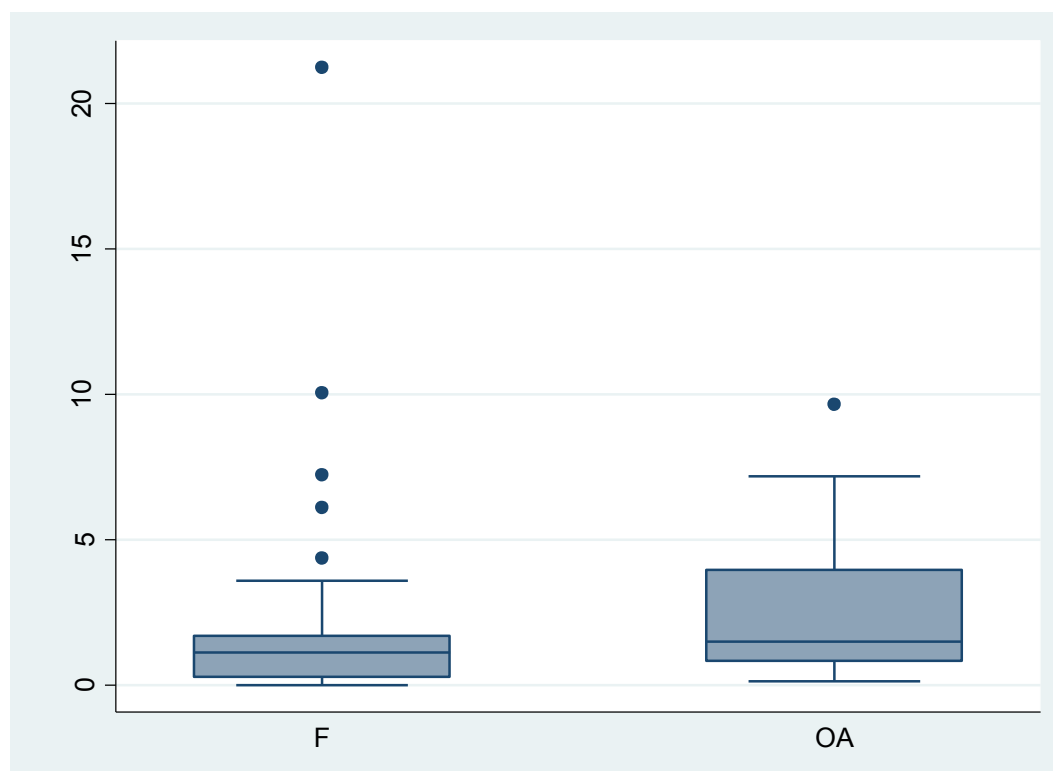
**Tabela 162:** Biópsia óssea – Volume ósseo (%). Análise estatística por grupo.

### 2.1.28.8. Volume osteoide (%)

Na % do volume osteoide foi identificada uma diferença entre os dois grupos com significado estatístico (Mann-Whitney  $p=0,0326$ ), com o grupo de controlo a apresentar maior percentagem. A análise dos resultados está expressa na tabela 162 e figura 136.

Volume osteoide %	N	min	Média	p25	P50 (mediana)	p75	max	dp
FEFP	48	0	1,9	0,2	1,1	1,7	21,2	3,5
OA	37	0,1	2,5	0,8	1,5	4	9,7	2,4
Total	85	0	2,2	0,4	1,3	2,7	21,2	3,0

**Tabela 163:** Biópsia óssea – volume osteoide (%). Análise estatística por grupo.



**Figura 136:** Gráfico da distribuição do volume osteoide (%) por grupo. F- fraturas da extremidade proximal do fémur. OA- osteoartrose da anca.

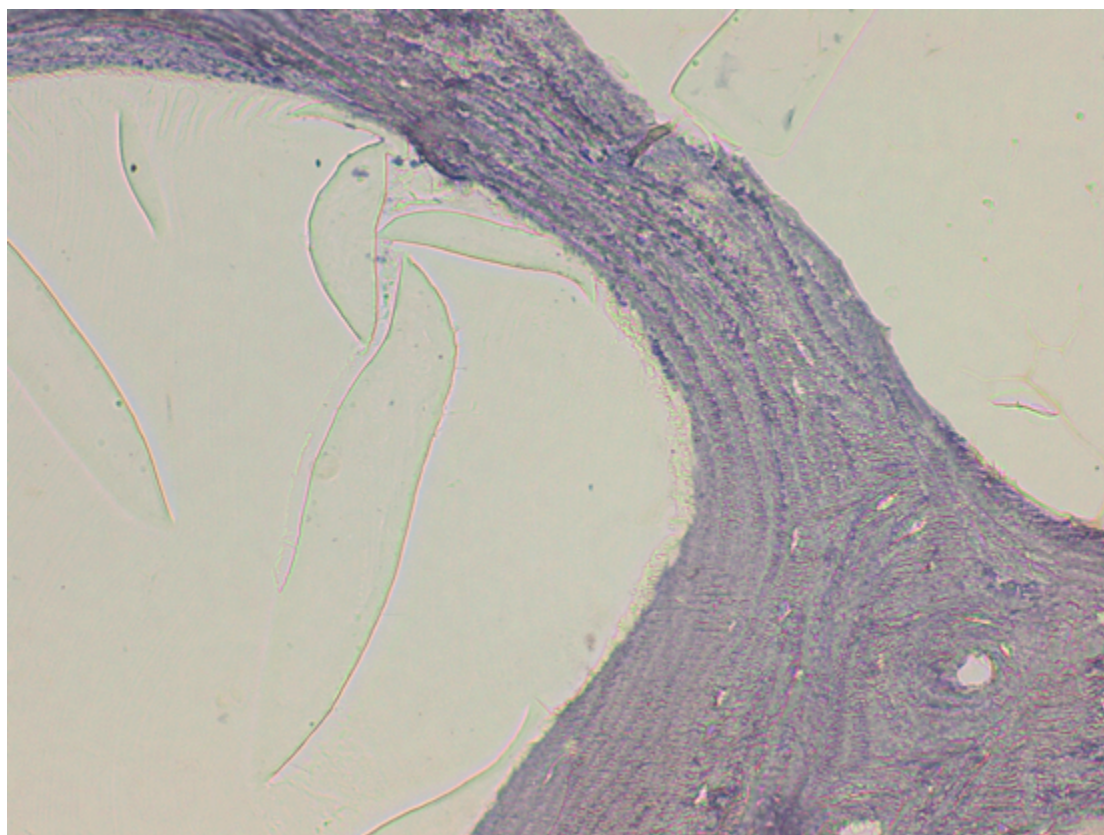


### 2.1.28.9. Superfície osteoblástica (%)

Na % da superfície osteoblástica (figura 137) não foi encontrada diferença estatística entre os dois grupos (Mann-Whitney  $p=0,9324$ ). A análise dos resultados está expressa na tabela 164.

<b>Superfície osteoblástica</b>	<b>N</b>	<b>Min</b> ( $\times 10^8 \mu^2$ )	<b>Média</b> ( $\times 10^8 \mu^2$ )	<b>p25</b> ( $\times 10^8 \mu^2$ )	<b>P50 (mediana)</b> ( $\times 10^8 \mu^2$ )	<b>p75</b> ( $\times 10^8 \mu^2$ )	<b>Max</b> ( $\times 10^8 \mu^2$ )	<b>dp</b> ( $\times 10^8 \mu^2$ )
<b>FEPF</b>	48	0	1,1	0	0	1,9	7,1	1,8
<b>OA</b>	37	0	1,8	0	0	1,6	19,8	4
<b>Total</b>	85	0	1,4	0	0	1,6	19,8	2,9

**Tabela 164:** Biópsia óssea – superfície osteoblástica (%). Análise estatística por grupo.



**Figura 137:** Imagem histológica de osso. Doente 3 do grupo das FEPF. Observa-se a presença de osso mineralizado sem a presença de osteoblastos à sua superfície (Fosfatase Alcalina, X400).

### 2.1.28.10. Superfície osteoclástica (%)

Na % superfície osteoclástica não foi identificada diferença estatística entre os dois grupos (Mann-Whitney  $p=0,5520$ ). A análise dos resultados está expressa na tabela 165.

<b>Superfície osteoclástica</b>	<b>N</b>	<b>Min</b> ( $\times 10^8 \mu^2$ )	<b>Média</b> ( $\times 10^8 \mu^2$ )	<b>p25</b> ( $\times 10^8 \mu^2$ )	<b>P50 (mediana)</b> ( $\times 10^8 \mu^2$ )	<b>p75</b> ( $\times 10^8 \mu^2$ )	<b>Max</b> ( $\times 10^8 \mu^2$ )	<b>dp</b> ( $\times 10^8 \mu^2$ )
<b>FEPF</b>	48	0	0,68	0	0,4	0,8	5,9	1,1
<b>OA</b>	37	0	0,5	0	0,2	0,7	2,8	0,7
<b>Total</b>	85	0	0,6	0	0,3	0,8	5,9	0,9

**Tabela 165:** Biópsia óssea – superfície osteoclástica (%). Análise estatística por grupo.

## **2.2. Resultados da 2ª fase do estudo – acompanhamento do grupo das FEPP**

A 2ª fase do estudo é dedicada exclusivamente aos doentes com FEPP e tem por principal objetivo avaliar a recuperação destes doentes.

Dos 50 doentes que compõem o grupo das FEPP apenas 36 têm resultados de acompanhamento. Tivemos assim uma taxa de doentes perdidos de 28%.

O acompanhamento dos doentes foi realizado segundo o desenho do estudo ao 1º, 3º, 6º e 12º mês de pós-operatório. Em cada uma destas observações foi efetuado:

- Exame radiográfico;
- Identificação de complicações;
- Identificação de novos internamentos;
- Identificação de novas quedas;
- Identificação de novas fraturas;
- Avaliação do VAS;
- Avaliação da escala de Palmer e Parker;
- Avaliação da escala de Katz;
- Avaliação da escala de Barthel
- Avaliação do SPPB;
- Avaliação do teste “Up and go”.

A avaliação da recuperação da mobilidade (escala de Palmer e Parker), da recuperação das atividades de vida diária (escalas de Katz e Barthel) e do desempenho funcional (SPPB e teste “up and go”) foram realizadas comparando os doentes que têm força de preensão normal com os que têm força reduzida, os com índice de massa muscular normal versus reduzido e entre os doentes sarcopénicos versus não sarcopénicos.

### **2.2.1. Exame radiográfico**

A avaliação do exame radiográfico foi baseada na ausência ou presença de alterações. A presença de alterações foi classificada em minor ou major consoante a necessidade de recurso a intervenção cirúrgica para a sua resolução.

<b>Exame radiográfico</b>	<b>N</b>	<b>s/alterações</b>	<b>Alterações menor</b>	<b>Alterações maior</b>
<b>FEPF</b>	<b>36</b>	<b>32 (88,9%)</b>	<b>4 (11,1%)</b>	<b>0 (0%)</b>

**Tabela 166:** Exame radiográfico – Acompanhamento após alta

Das 4 alterações menor identificadas (tabela 166), 2 foram detetadas na 1ª consulta de seguimento (1 mês) e as restantes, uma aos 3 meses e a outra aos 6 meses. Em todos estes casos o tipo de fratura foi transtrocantérica e a técnica utilizada a osteossíntese com DHS. A alteração consistiu no deslizamento do parafuso. A classificação AO nestes casos foi: dois casos 31A1 e dois casos 31A2.

### 2.2.2. Complicações

Os doentes foram avaliados em relação ao aparecimento de complicações (tabela 167) durante o período de 12 meses de acompanhamento, com identificação do tipo de complicação (tabela 168).

<b>Complicações</b>	<b>N</b>	<b>Sim</b>	<b>Não</b>
<b>FEPF</b>	<b>36</b>	<b>5 (13,9%)</b>	<b>31 (86,1%)</b>

**Tabela 167:** Complicações – acompanhamento após alta.

<b>Tipos de Complicações</b>	<b>Nº</b>
Escara do calcâneo	1
Escara do calcâneo/ amputação	1
Síndrome neurológico	1
Trombose Venosa Profunda	1
Tromboembolismo pulmonar	1

**Tabela 168:** Tipos de complicações.



### 2.2.3. Novos internamentos

Os doentes foram avaliados em função da ocorrência de novos internamentos durante o período de 12 meses (tabela 169).

<b>Novos internamentos</b>	<b>Número de doentes</b>
<b>Sim</b>	<b>5 (13,9%)</b>
<b>Não</b>	<b>31 (86,1%)</b>
<b>Total</b>	<b>36 (100%)</b>

**Tabela 169:** Novos internamentos – acompanhamento após alta.

### 2.2.4. Novas quedas

Os doentes foram avaliados em função da ocorrência de novas quedas durante o período de 12 meses (tabela 170). Estas ocorreram em 5 doentes, com 2 doentes a referenciar três quedas, um duas quedas e dois uma única queda.

<b>Novas quedas</b>	<b>Número de doentes</b>
<b>Sim</b>	<b>5 (13,9%)</b>
<b>Não</b>	<b>31 (86,1%)</b>
<b>Total</b>	<b>36 (100%)</b>

**Tabela 170:** Novas quedas – acompanhamento após alta.

### 2.2.5. Novas fraturas

Os doentes foram avaliados em função da presença ou ausência de novas fraturas (tabela 171). Estas ocorreram em 2 dos doentes durante o período de acompanhamento após a alta.

<b>Novas fraturas</b>	<b>Número de doentes</b>
<b>Sim</b>	<b>2 (5,6%)</b>
<b>Não</b>	<b>34 (84%<sup>4</sup>)</b>
<b>Total</b>	<b>36 (100%)</b>

**Tabela 171:** Novas fraturas – acompanhamento após alta.

As fraturas foram identificadas, uma na avaliação do 3º mês e a outra na do 12º mês.

#### **2.2.6. Escala de VAS**

O nível da dor foi avaliado através da escala de VAS ao 1º, 3º, 6º e 12º mês. Os valores médios estão indicados na tabela 172.

<b>VAS</b>	<b>1º mês</b>	<b>3º mês</b>	<b>6º mês</b>	<b>12º mês</b>
<b>Média dos valores</b>	<b>2,3</b>	<b>2,7</b>	<b>2,2</b>	<b>2,1</b>

**Tabela 172:** Escala de VAS – acompanhamento após alta.

#### **2.2.7. Escala de Parker e Palmer**

Foi efetuada a comparação entre o valor inicial da escala de Palmer e Parker (ponto 1.16 deste capítulo) com os resultados obtidos ao 1º, 3º, 6º e 12º mês de pós-operatório. Sessenta e três por cento dos doentes não recuperaram para os níveis anteriores aos da fratura (Tabela 173), 6% atingiram essa recuperação ao fim do 1º mês, 9% ao 3º mês, 14% aos 6 meses e 9% aos 12 meses.

Recuperação	Nº	%
sem rec total	22	63%
Avaliação 1	2	6%
Avaliação 3	3	9%
Avaliação 6	5	14%
Avaliação 12	3	9%
Total Geral	35	100%

**Tabela 173:** Escala de Parker e Palmer. Percentagem de doentes sem e com recuperação total e tempo em que ocorreu essa recuperação.

A percentagem de recuperação da mobilidade dos doentes com base na avaliação da escala de Parker e Palmer encontra-se documentada na tabela 174.

% recuperação	Nº
11%	1
33%	4
44%	1
50%	3
56%	1
63%	1
67%	2
75%	1
78%	6
83%	1
89%	1
100%	10
129%	1
150%	1
	14
(em branco)	2
Total Geral	50

**Tabela 174:** Escala de Parker e Palmer. Percentagem de recuperação obtida.

Foi analisada a evolução dos resultados da escala de Palmer e Parker em função da sua recuperação total (em relação ao resultado anterior à fratura) e em função da presença de força de preensão reduzida (tabela 175), da massa muscular reduzida (tabela 176) e da presença de sarcopenia (tabela 177), segundo os critérios de EWGSOP. Em nenhum dos casos foi identificada diferença estatística entre os grupos.

Força de preensão reduzida	Recuperação total		Total Geral
	Não	Sim	
Não	6	16	22
Sim	4	7	11
Total Geral	10	23	33

**Tabela 175:** Recuperação da mobilidade em função da força de preensão. Teste exato de Fisher  $p = 0,696$ .

IMM reduzido	Recuperação total		Total Geral
	Não	Sim	
Não	10	8	18
Sim	4	7	11
Total Geral	14	15	29

**Tabela 176:** Recuperação da mobilidade em função da IMM. Teste exato de Fisher  $p = 0,450$ .

Sarcopenia	Recuperação total		Total Geral
	Não	Sim	
Não	11	7	18
Sim	6	5	11
Total Geral	17	12	29

**Tabela 177:** Recuperação da mobilidade em função da sarcopenia. Teste exato de Fisher  $p = 1,0000$ .

Efetuuou-se ainda a mesma análise mas agora com a identificação do período (1º, 3º, 6º ou 12º mês) em que essa recuperação ocorreu (Tabelas 178, 179 e 180).

Força Preensão reduzida	Sem recuperação Total	Com Recuperação total				
		1º mês	3º mês	6º mês	12º mês	Total Geral
Não	6	0	0	3	1	10
Sim	16	2	2	2	2	24
<b>Total Geral</b>	22	2	2	5	3	34

**Tabela 178:** Nº de doentes que atingem a recuperação máxima de acordo com a presença ou não de força de preensão reduzida. Teste de Mann-Whitney  $p = 0,0160$ .

IMM reduzido	Sem recuperação Total	Com Recuperação total				
		1º mês	3º mês	6º mês	12º mês	Total Geral
Não	10	1	0	2	2	15
Sim	8	1	2	3	1	15
<b>Total Geral</b>	18	2	2	5	3	30

**Tabela 179:** Nº de doentes que atingem a recuperação máxima de acordo com a presença ou não IMM reduzido. Teste de Mann-Whitney  $p = 0,6146$ .

Sarcopenia	Sem recuperação Total	Com Recuperação total				
		1º mês	3º mês	6º mês	12º mês	Total Geral
Não	11	1	0	4	2	18
Sim	7	1	2	1	1	12
<b>Total Geral</b>	18	2	2	5	3	30

**Tabela 180:** Nº de doentes que atingem a recuperação máxima de acordo com a presença ou não de sarcopenia. Teste de Mann-Whitney  $p = 0,1163$ .

### 2.2.8. Escala de Katz

Foi efetuada a comparação entre o valor inicial da escala de Katz (ponto 2.1.16. deste capítulo) com os resultados obtidos ao 1º, 3º, 6º e 12º mês de pós-operatório. Dezassete por cento dos doentes não recuperaram para os níveis anteriores aos da fratura, 19% atingiram essa recuperação ao fim do 1º mês, 39% ao 3º mês, 11% aos 6 meses e 14% aos 12 meses (Tabela 181). A percentagem de recuperação obtida está expressa na tabela 182.

Contagem de Nº Episódio		
Avaliação=Inicial	Total	%
sem rec. total	6	17%
Avaliação 1	7	19%
Avaliação 3	14	39%
Avaliação 6	4	11%
Avaliação 12	5	14%
Total Geral	36	100%

**Tabela 181:** Escala de Katz. Percentagem de doentes sem e com recuperação total e tempo em que ocorreu essa recuperação.

Contagem de Nº Episódio	
% recuperação	Total
20%	1
33%	1
50%	1
83%	3
100%	26
120%	2
200%	1
400%	1
	14
Total Geral	50

**Tabela 182:** Escala de Katz. Percentagem de recuperação obtida.

Analísamos a evolução dos resultados da escala de Katz em função da sua recuperação total (em relação ao resultado anterior à fratura) e em função da presença de força de preensão reduzida (tabela 183), da massa muscular reduzida (tabela 184) e da presença ou não de sarcopenia (tabela 185), segundo os critérios de EWGSOP. Em nenhum dos casos foi identificada diferença estatística entre os grupos.

<b>Força de preensão reduzida</b>	<b>Recuperação total</b>		<b>Total Geral</b>
	<b>Não</b>	<b>Sim</b>	
<b>Não</b>	1	5	6
<b>Sim</b>	9	20	29
<b>Total Geral</b>	10	25	35

**Tabela 183:** Recuperação em função da força de preensão. Teste exato de Fisher  $p=0,649$ .

<b>IMM reduzido</b>	<b>Recuperação total</b>		<b>Total Geral</b>
	<b>Não</b>	<b>Sim</b>	
<b>Não</b>	3	3	6
<b>Sim</b>	13	12	25
<b>Total Geral</b>	16	15	31

**Tabela 184:** Recuperação em função da IMM. Teste exato de Fisher  $p=1,000$ .

<b>Sarcopenia</b>	<b>Recuperação total</b>		<b>Total Geral</b>
	<b>Não</b>	<b>Sim</b>	
<b>Não</b>	3	3	6
<b>Sim</b>	16	9	25
<b>Total Geral</b>	19	12	31

**Tabela 185:** Recuperação em função da sarcopenia. Teste exato de Fisher  $p=0,653$ .

Foi ainda efetuada a mesma análise mas agora com a identificação do período (1º, 3º, 6º ou 12º mês) em que essa recuperação ocorreu (Tabela 186, 187 e 188).

<b>Força preensão reduzida</b>	<b>Sem recuperação Total</b>	<b>Com Recuperação total</b>				
		<b>1º mês</b>	<b>3º mês</b>	<b>6º mês</b>	<b>12º mês</b>	<b>Total Geral</b>
<b>Não</b>	1	3	5	1	0	10
<b>Sim</b>	5	4	8	3	5	25
<b>Total Geral</b>	6	7	13	4	5	35

**Tabela 186:** Nº de doentes que atingem a recuperação máxima de acordo com a presença ou não de força de preensão reduzida. Teste de Mann-Whitney  $p = 0,1931$ .

<b>IMM reduzido</b>	<b>Sem recuperação Total</b>	<b>Com Recuperação total</b>				
		<b>1º mês</b>	<b>3º mês</b>	<b>6º mês</b>	<b>12º mês</b>	<b>Total Geral</b>
<b>Não</b>	3	3	5	3	2	16
<b>Sim</b>	4	3	7	0	1	15
<b>Total Geral</b>	6	7	12	3	3	31

**Tabela 187:** Nº de doentes que atingem a recuperação máxima de acordo com a presença ou não IMM reduzido. Teste de Mann-Whitney  $p = 0,5192$ .

<b>Sarcopenia</b>	<b>Sem recuperação Total</b>	<b>Com Recuperação total</b>				
		<b>1º mês</b>	<b>3º mês</b>	<b>6º mês</b>	<b>12º mês</b>	<b>Total Geral</b>
<b>Não</b>	3	4	7	3	2	19
<b>Sim</b>	3	3	5	0	1	12
<b>Total Geral</b>	6	7	12	3	3	31

**Tabela 188:** Nº de doentes que atingem a recuperação máxima de acordo com a presença ou não de sarcopenia. Teste de Mann-Whitney  $p = 0,9419$ .



### 2.2.9. Escala de Barthel

Dos 50 doentes que compõem o grupo das FEPF apenas 36 têm resultados de “follow-up”. Foi efetuada a comparação entre o valor inicial da escala de Barthel (ponto 2.1.17 deste capítulo) com os resultados obtidos ao 1º, 3º, 6º e 12º mês de pós-operatório. Sessenta e quatro por cento dos doentes recuperaram o nível prévio à fratura, alguns ultrapassaram mesmo o nível anterior à fratura (Tabela 189), mas 36% não recuperaram. Dezanove por cento dos doentes atingiram a recuperação máxima no 1º mês de “follow-up”, 25% ao 3º mês, 14% ao 6º mês e 6% ao 12º mês. Na tabela 190 está expressa a percentagem de recuperação.

Contagem de Nº Episódio		
Avaliação=Inicial	Total	%
sem rec total	13	36%
Avaliação 1	7	19%
Avaliação 3	9	25%
Avaliação 6	5	14%
Avaliação 12	2	6%
Total Geral	36	100%

**Tabela 189:** Escala de Barthel. Percentagem de doentes sem e com recuperação total e tempo em que ocorreu essa recuperação.

Contagem de Nº Episódio	
% recuperação	Total
55%	2
59%	1
75%	1
79%	1
95%	3
95%	5
100%	17
105%	2
106%	1
111%	1
206%	1
271%	1
	13
(em branco)	1
Total Geral	50

**Tabela 190:** Escala de Barthel. Percentagem da recuperação obtida

Analisou-se a evolução dos resultados da escala de Barthel em função da sua recuperação total (em relação ao resultado anterior à fratura) e em função da presença de força de preensão reduzida (tabela 191), da massa muscular reduzida (tabela 192) e da presença ou não de sarcopenia (tabela 193), segundo os critérios de EWGSOP. Em nenhum dos casos foi identificada diferença estatística entre os grupos.

<b>Força de preensão reduzida</b>	<b>Recuperação total</b>		<b>Total Geral</b>
	<b>Não</b>	<b>Sim</b>	
<b>Não</b>	1	11	12
<b>Sim</b>	9	14	23
<b>Total Geral</b>	10	25	35

**Tabela 191:** Recuperação em função da força de preensão. Teste exato de Fisher  $p=0,4526$ .

<b>IMM reduzido</b>	<b>Recuperação total</b>		<b>Total Geral</b>
	<b>Não</b>	<b>Sim</b>	
<b>Não</b>	4	5	9
<b>Sim</b>	12	10	22
<b>Total Geral</b>	16	15	31

**Tabela 192:** Recuperação em função da IMM. Teste exato de Fisher ( $p=0,042$ )

<b>Sarcopenia</b>	<b>Recuperação total</b>		<b>Total Geral</b>
	<b>Não</b>	<b>Sim</b>	
<b>Não</b>	4	5	9
<b>Sim</b>	15	7	22
<b>Total Geral</b>	19	12	31

**Tabela 193:** Recuperação em função da sarcopenia. Teste exato de Fisher ( $p=0,1262$ )

Efetuu-se ainda a mesma análise mas agora com a identificação do período (1º, 3º, 6º ou 12º mês) em que essa recuperação ocorreu (Tabela 194, 195 e 196).

<b>Força preensão reduzida</b>	<b>Sem recuperação Total</b>	<b>Com Recuperação total</b>				
		<b>1º mês</b>	<b>3º mês</b>	<b>6º mês</b>	<b>12º mês</b>	<b>Total Geral</b>
<b>Não</b>	1	4	6	4	1	17
<b>Sim</b>	11	3	3	0	1	18
<b>Total Geral</b>	9	7	9	4	2	31

**Tabela 194:** Nº de doentes que atingem a recuperação máxima de acordo com a presença ou não de força de preensão reduzida. Teste de Mann-Whitney  $p = 0,253$ .

<b>IMM reduzido</b>	<b>Sem recuperação Total</b>	<b>Com Recuperação total</b>				
		<b>1º mês</b>	<b>3º mês</b>	<b>6º mês</b>	<b>12º mês</b>	<b>Total Geral</b>
<b>Não</b>	4	4	6	4	1	19
<b>Sim</b>	5	3	3	0	1	12
<b>Total Geral</b>	9	7	9	4	2	31

**Tabela 195:** Nº de doentes que atingem a recuperação máxima de acordo com a presença ou não IMM reduzido. Teste de Mann-Whitney  $p = 0,704$ .

<b>Sarcopenia</b>	<b>Sem recuperação Total</b>	<b>Com Recuperação total</b>				
		<b>1º mês</b>	<b>3º mês</b>	<b>6º mês</b>	<b>12º mês</b>	<b>Total Geral</b>
<b>Não</b>	4	4	6	4	1	19
<b>Sim</b>	5	3	3	0	1	12
<b>Total Geral</b>	9	7	9	4	2	31

**Tabela 196:** Nº de doentes que atingem a recuperação máxima de acordo com a presença ou não de sarcopenia. Teste de Mann-Whitney  $p = 0,253$ .

### 2.2.10. SPPB

O SPPB é constituído por um conjunto de testes e para cada uma dessas provas obtém-se uma pontuação. O resultado final é dado pela adição dos pontos obtidos em cada uma das provas. A análise dos resultados foi realizada em função da força de preensão, IMM e sarcopenia (Tabelas 197, 198 e 199). A análise foi efetuada com base na pontuação mais elevada que cada doente atingiu ao longo das avaliações ao 1º, 3º, 6º e 12º mês. Não se verificou uma distribuição normal para o valor do SPPB entre grupos, por esse motivo a sua comparação foi realizada através do teste não paramétrico de Mann-Whitney. Segundo este teste, conclui-se que existem diferenças significativas entre as medianas do grupo com e sem força de preensão reduzida ( $p=0.0022$ ), mas não entre os grupos com e sem índice de massa muscular reduzida ( $p=0.6095$ ) e sarcopenia ( $p=0.1147$ ).

<b>Força Preensão reduzida</b>	<b>N</b>	<b>min</b>	<b>Média</b>	<b>p25</b>	<b>P50 (mediana)</b>	<b>p75</b>	<b>max</b>	<b>dp</b>
<b>Não</b>	10	4	10,90	11	12	12	12	2,47
<b>Sim</b>	23	1	7,26	3	8	10	12	3,74
<b>Total</b>	33	1	8,36	7	10	12	12	3,77

**Tabela 197:** Pontuação máxima SPPB em função da presença da força de preensão reduzida. Teste t-student ( $p=0,0022$ ).

<b>IMM reduzida</b>	<b>N</b>	<b>min</b>	<b>Média</b>	<b>p25</b>	<b>P50 (mediana)</b>	<b>p75</b>	<b>max</b>	<b>dp</b>
<b>Não</b>	14	4	9,36	7	10	12	12	2,59
<b>Sim</b>	15	1	8,20	3	10	11	12	4,38
<b>Total</b>	29	1	8,76	7	10	12	12	3,58

**Tabela 198:** Pontuação máxima no SPPB em função da presença da IMM reduzida. Teste t-student ( $p=0,6095$ ).

Sarcopenia	N	min	Média	p25	P50 (mediana)	p75	max	dp
Não	17	4	9,76	8	11	12	12	2,59
Sim	22	1	7,33	2,5	9	11	12	4,38
Total	29	1	8,76	7	10	12	12	3,58

**Tabela 199:** Pontuação máxima SPPB em função da presença de sarcopenia. Teste t-student (p=0,1147).

### 2.2.11. Teste “up and go”

O teste “up and go” consiste na medição do tempo em segundos para o indivíduo se levantar de uma cadeira de braços, caminhar 3 metros, virar-se, caminhar até à cadeira e sentar-se. Neste estudo foi considerada a recuperação sempre que o resultado fosse igual ou inferior a 23 segundos. Esta decisão foi baseada no valor preditivo que este ponto de corte tem para maior risco de queda após FEPP (Podsiadlo & Richardson, 1991).

A análise dos resultados foi realizada em função da força de preensão, IMM e sarcopenia (Tabelas 200, 201 e 202). A análise foi efetuada com base no melhor resultado que cada doente atingiu ao longo das avaliações ao 1º, 3º, 6º e 12º mês. Não foram identificadas diferenças entre os grupos em função da força de preensão (Teste de Fisher p= 0,22), índice de massa muscular (Teste de Fisher p=0.4) e sarcopenia (Teste de Fisher p=0.1).

Força de preensão	Normal	Reduzida	Total
Up and go ≤ 23 seg.	7	14	21
Up and go > 23 seg.	1	9	10
Total	8	23	31

**Tabela 200:** Resultados do teste “up and go” em função da força de preensão. Teste exato de Fisher p= 0,22.

<b>Índice Massa Muscular (IMM)</b>	<b>Normal</b>	<b>Reduzida</b>	<b>Total</b>
<b>Up and go ≤ 23 seg.</b>	<b>5</b>	<b>11</b>	<b>16</b>
<b>Up and go &gt; 23 seg.</b>	<b>2</b>	<b>12</b>	<b>14</b>
<b>Total</b>	<b>7</b>	<b>23</b>	<b>30</b>

**Tabela 201:** Resultados do teste “up and go” em função do índice de massa muscular. Teste exato de Fisher p= 0,4.

<b>Sarcopenia</b>	<b>Não</b>	<b>Sim</b>	<b>Total</b>
<b>Up and go ≤ 23 seg.</b>	<b>7</b>	<b>14</b>	<b>21</b>
<b>Up and go &gt; 23 seg.</b>	<b>1</b>	<b>9</b>	<b>10</b>
<b>Total</b>	<b>8</b>	<b>23</b>	<b>31</b>

**Tabela 202:** Resultados do teste “up and go” em função da sarcopenia. Teste exato de Fisher p= 0,22.

### **2.2.12. Influência da FEPP na institucionalização dos doentes**

Dos 50 doentes com FEPP incluídos neste estudo, 15% já estavam institucionalizados na altura da fratura. Após a fratura a percentagem de doentes institucionalizados passou para 22,5%, o que corresponde a um acréscimo de 7,5%.

### **2.2.13. Mortalidade**

Dos 50 doentes com FEPP incluídos no estudo, 3 faleceram (6%): duas mulheres e um homem que corresponde a 5% das mulheres e 10% dos homens. Uma das mulheres faleceu durante o internamento no período do 1º mês de pós-operatório. Os outros dois faleceram após a alta hospitalar. A morte ocorreu ao 5º e 9º mês de pós-operatório.

### 2.3. Resumo dos resultados

Na próxima tabela (tabela 203) são referenciados todos os resultados com significado estatístico entre o grupo dos doentes com FEPF e o grupo de controlo obtidos na 1ª fase do estudo.

Variável	Teste	valor p
Peso	t-Student	0,02
Número de quedas último ano	Teste exato de Fisher	0,005
FRAX – risco de fratura a 10 anos	Wilcoxon-Mann-Whitney	0,001
FRAX – risco de FEPF a 10 anos	Wilcoxon-Mann-Whitney	0,001
Hábitos medicamentosos - antidepressivos	Teste exato de Fisher	0,04
Escala ASA	Wilcoxon-Mann-Whitney	0,008
T Score Coluna Lombar	t –Student	0,0001
Z Score Coluna Lombar	Wilcoxon-Mann-Whitney	0,0094
DMO Trocântérico do Fémur	Wilcoxon-Mann-Whitney	<0,00001
DMO Colo do Fémur	t –Student	<0,00001
DMO Total	t –Student	<0,00001
T Score Trocântérico do Fémur	t –Student	<0,00001
T Score Colo do Fémur	Wilcoxon-Mann-Whitney	0,0004
T Score Fémur total	Wilcoxon-Mann-Whitney	0,0004
Z Score Trocântérico do Fémur	t –Student	<0,00001
Z Score Colo Fémur	t –Student	0,0022
Z Score Fémur total	t –Student	<0,00001
T Score Punho	t –Student	0,0061
Z Score Punho	t –Student	0,0292
Força de preensão	Teste de Kruskal-Wallis	0,001
Sarcopenia Definição EWGSOP	Teste exato de Fisher	0,015
Hemoglobina	t-Student	0,042
Leucócitos	Wilcoxon Mann-Whitney	<0,00001
Velocidade de sedimentação	t-Student	0,0331
APTT	Wilcoxon-Mann-Whitney	0,0337
Cloro	Wilcoxon-Mann-Whitney	0,0475

Fosfatase alcalina	Wilcoxon-Mann-Whitney	0,0005
Gama Glutamil Transferase (GGT)	Wilcoxon-Mann-Whitney	0,0013
Desidrogenase Láctica	Wilcoxon-Mann-Whitney	0,0001
Creatinina	t-Student	0,0446
Alfa 1 Globulina	Wilcoxon-Mann-Whitney	0,0122
Alfa 2 Globulina	Wilcoxon-Mann-Whitney	0,0073
Albumina	Wilcoxon-Mann-Whitney	0,0088
25 Hidroxivitamina D	Wilcoxon-Mann-Whitney	0,0269
Transferrina	t-Student	0,0031
N Telepéptidos do Colagénio tipo I - NTX	Wilcoxon-Mann-Whitney	0,0032
RMNI	t-Student	0,0004
Biópsia Muscular/Mic. Ótica/Número de fibras COX negativas	Wilcoxon-Mann-Whitney	0,0002
Biópsia Muscular/Mic. Ótica/ Agregados hipercromáticos	Teste exato de Fisher	0,002
Biópsia Muscular/Mic. Ótica/Número de fibras tipo 1	Wilcoxon-Mann-Whitney	0,0476
Biópsia muscular/ Mic. Eletrónica/ Número de mitocôndrias	Teste exato de Fisher	0,008
Biópsia muscular/ Mic. Eletrónica/ Depósitos de lípidos	Wilcoxon-Mann-Whitney	0,033
Biópsia óssea /% volume osteoide	Wilcoxon-Mann-Whitney	0,0326

**Tabela 203:** Resumo de todos os resultados da 1ª fase do estudo, com diferença entre os grupos com significado estatístico.

Os resultados com significado estatístico na 2ª fase do estudo, em que só os doentes com FEPP foram avaliados, estão expressos na tabela 204.

Variável	Teste	valor p
Recuperação total (escala de Parker e Palmer)/ Força de preensão reduzida	Wilcoxon-Mann-Whitney	0,0160
Recuperação total (escala de Barthel)/IMM reduzido	Teste exato de Fisher	0,042
SPPB/ Força de preensão reduzida	t-Student	0,0022

**Tabela 204:** Resumo dos resultados da 2ª fase do estudo com significado estatístico.



### **3. Discussão**

#### **3.1. Discussão dos resultados da 1ª fase do estudo**

No desenho do estudo foram definidos como pontos de corte para a inclusão dos doentes, as idades  $\geq 65$  anos e  $\leq 80$  anos. Por esse motivo a idade mínima e máxima são coincidentes nos dois grupos. A colocação de um limite máximo e mínimo de idade teve como objetivo a uniformização dos dois grupos evitando dessa forma criar um viés incontornável. Existe um elevado número de doentes com FEPF com idade superior a 80 anos (Capítulo III.1.1). Se incluíssemos estes doentes, não seria possível incluir no grupo de controlo doentes com idade semelhante. Por outro lado, os doentes mais idosos têm habitualmente mais comorbilidades pelo que a análise dos objetivos principais deste estudo poderia ser muito comprometida. Observou-se uma diferença entre a média de idade nos dois grupos de 1,81 anos que não mostrou ser estatisticamente significativa ( $p=0,052$ ), motivo pelo qual podemos considerar estes dois grupos como idênticos nesta variável. No grupo das FEPF a idade média global é de 74,9 anos. O valor varia ligeiramente quando analisado por género, com 75,9 anos no feminino e 76,4 anos no masculino. Neste estudo a média de idade foi mais elevada nos homens do que nas mulheres. Este resultado foi condicionado pelo limite de idade de 80 anos imposto pelo critério de inclusão. Habitualmente, nos doentes com FEPF, a idade é sempre mais elevada nas mulheres e a média de idade é superior à deste estudo. Numa análise de todos os doentes com FEPF tratados no Hospital Fernando Fonseca em 2015 a média de idades global foi de 80,2 anos. A média de idade foi de 81,6 anos para o género feminino e 76,4 anos para o masculino. O número total de doentes tratados em 2015 foi de 466. Destes, 272 tinham idade superior a 80 anos (58,4%). No trabalho de Pina (2008) realizado em Portugal, a média de idade por género foi de 80,6 anos para as mulheres e 77,7 anos para os homens. As diferenças entre estes resultados e os deste estudo são obviamente explicadas, como já foi referido, pelo limite de idade de 80 anos que foi colocado como critério de inclusão.

Não se identificou diferença estatística para a distribuição por género entre os dois grupos do estudo ( $p=0,33$ ) pelo que se pode considerar os dois grupos em estudo como semelhantes em relação a este item. A distribuição por género no grupo das FEPP é de 80% para o género feminino e 20% para o género masculino. Em comparação com o trabalho de Pina et al. (2008) realizado a nível nacional, em que a percentagem de homens era de 35%, existe uma menor percentagem de homens (cerca de 15%) no estudo agora apresentado. Na avaliação de todos os casos de FEPP tratados no Hospital Fernando Fonseca durante o ano de 2015 (capítulo III.1.1.) a distribuição por género foi de 73,6% mulheres para 26,4% de homens. As diferenças entre os resultados deste estudo e o global de doentes tratados no Hospital Fernando Fonseca em 2015, podem ser consequência dos critérios de inclusão e exclusão que foram definidos para este estudo.

O peso médio foi de 65,4 Kg nos doentes com FEPP e de 71,2 Kg nos doentes com OA com uma diferença com significado estatístico ( $p=0,02$ ). À semelhança destes resultados, embora utilizando um grupo de controlo diferente, Pérez Durillo et al. (2011) verificou que os doentes do grupo de controlo (sem FEPP) eram mais pesados que os das FEPP,  $72,0 \pm 10,1$  kg em oposição a  $67,2 \pm 10,1$  kg ( $p < 0,05$ ).

Não foram identificadas diferenças na altura com significado estatístico, entre o grupo das FEPP e o grupo de controlo. Na avaliação por género a altura média no género feminino foi de 157 cm e no masculino 168 cm. Nos doentes do grupo FEPP a altura média no género feminino foi 156 cm versus 157 cm no grupo de controlo. Os resultados para o género masculino foram de 167 cm no grupo da OA e de 169 cm nos doentes do grupo FEPP.

Na avaliação do IMC constatou-se que 95% dos doentes incluídos no grupo das FEPP e a quase totalidade dos doentes com OA se encontravam dentro do grupo de pré obesidade segundo a classificação internacional. Os valores do IMC dos doentes com FEPP ( $26,1 \pm 3,4$  Kg/m<sup>2</sup>) são ligeiramente mais altos que os de um estudo realizado na Finlândia ( $24 \pm 4$  Kg/m<sup>2</sup>) (Parkkari et al., 1999) e ligeiramente mais baixos que os de um estudo efetuado em Espanha (27,6

Kg/m<sup>2</sup>) (Pérez Durillo et al., 2011). No estudo de Durillo foi comparado o estado de nutrição de doentes idosos com e sem FEPF. O IMC foi respetivamente 27,6 Kg  $\pm$  3,7 Kg/m<sup>2</sup> e 31,3  $\pm$  4,6 Kg/m<sup>2</sup>, com valor de  $p < 0,001$ . No nosso estudo apesar de existir uma tendência para o valor do IMC ser menor no grupo das FEPF (Média = 26,1) em comparação com o grupo da OA (Média = 27,7), não se identificou uma diferença com significado estatístico.

Na avaliação do número de quedas no último ano verificou-se existir uma diferença estatística muito significativa entre os dois grupos ( $p = 0,005$ ). Em 71% dos doentes com FEPF, ocorreu pelo menos uma queda, quando comparado com o grupo de controlo em que só 39% sofreram quedas. Os valores do grupo das FEPF são muito mais elevados que na população em geral com mais de 65 anos, em que a prevalência das quedas é de um em cada três indivíduos por ano (M E Tinetti & Williams, 1997; Tromp et al., 2001). Os valores no grupo da OA aproximam-se dos valores do estudo referido. No estudo de L. Rubenstein & Josephson (2002), 34% dos indivíduos com idade  $\geq 65$  anos, tinham pelo menos uma queda por ano. Este valor aproxima-se do valor obtido para o grupo de controlo mas é muito inferior ao dos doentes com FEPF (71,4%). Parece por isso evidente que entre os idosos, existem subpopulações com maior risco de queda e consequente risco de FEPF.

No grupo das FEPF 71,4% das mulheres tinham tido pelo menos uma queda enquanto nos homens do mesmo grupo apenas 60% tinham caído no ano anterior à FEPF. Embora não exista uma diferença com significado estatístico parece verificar-se uma tendência para as mulheres caírem mais que os homens. No grupo da OA há uma menor tendência para as quedas, com 40% mulheres e 18,2% dos homens a terem pelo menos uma queda no último ano. Nos dois grupos, embora com valores diferentes as mulheres têm maior tendência para cair que os homens, o que está de acordo com o trabalho de Malasama et al. (2013).

Ao quantificar o número de quedas no último ano (Figura 44) foi possível verificar que a diferença entre os dois grupos em estudo é mais acentuada entre os doentes que só tiveram uma queda. Esta diferença reduz-se nos doentes com duas a quatro quedas, iguala-se nos doentes com 5 quedas e até se inverte nos doentes com mais de cinco quedas.

Em 37% dos doentes do grupo FEPPF ocorreu pelo menos uma fratura osteoporótica prévia. No grupo de controlo este valor foi de 19%. Apesar da tendência para maior prevalência de fraturas prévias nos doentes com FEPPF, esta diferença não teve significado estatístico ( $p=0,08$ ), o que poderá ser explicado por a amostra não ter a dimensão suficiente para evidenciar diferença nesta variável. Vários autores demonstraram existir aquilo que definiram como a cascata das fraturas osteoporóticas, em que os doentes com osteoporose têm tendência a sofrer fraturas de fragilidade em diferentes regiões anatómicas e em função da sua idade (C. Cooper & Melton, 1992). A incidência das fraturas da extremidade distal dos ossos do antebraço é mais elevada em idades até aos 65 anos. Com o envelhecimento, estas fraturas são substituídas de forma progressiva pelas fraturas dos corpos vertebrais e FEPPF. Na realidade, um dos fatores de risco para o aparecimento de uma fratura osteoporótica é a prévia existência de uma fratura de fragilidade. Este elemento é um dos parâmetros utilizados na ferramenta de cálculo do risco de fratura, designado de FRAX (J. a. Kanis, Johnell, Oden, Johansson, & McCloskey, 2008). A inclusão deste fator de risco foi baseado numa meta-análise que avaliou a influência que uma fratura prévia tinha no aparecimento de uma nova fratura (J A Kanis et al., 2004).

A história prévia de FEPPF nos pais é um dos fatores de risco utilizado pela ferramenta FRAX para o cálculo da probabilidade de fratura a 10 anos. A inclusão deste fator de risco foi baseado numa meta-análise que avaliou a influência da história familiar de fratura, no aparecimento de uma fratura (J.A. Kanis et al., 2004). Embora se tivesse identificado uma diferença entre o grupo das FEPPF e o grupo controlo (22,5% dos doentes com FEPPF comparado com 9% nos doentes do grupo de controlo), esta diferença não mostrou ter significado estatístico ( $p=0,161$ ). A explicação mais provável para este fato, parece estar relacionada com a amostra ser demasiado pequena para avaliação deste parâmetro.

A avaliação risco de fratura pelo FRAX foi realizado através do instrumento de cálculo adaptado para a população portuguesa na página da web <https://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.aspx?country=53>. O FRAX é um algoritmo informático que permite fazer a estimativa da probabilidade de fratura nos próximos 10 anos, para o homem e mulher com recurso a fatores de risco clínico

com ou sem inclusão da DMO, medida ao nível da extremidade proximal do fémur. O trabalho que permitiu o desenvolvimento da versão portuguesa desta ferramenta foi publicado recentemente (Marques et al., 2013). No estudo agora apresentado, os doentes com FEPP possuíam valores de probabilidade de fratura a 10 anos, quer de uma fratura Major, quer de uma FEPP, muito superior à dos doentes do grupo de controlo. Estas diferenças mostraram significado estatístico ( $p < 0,001$ ). Estes resultados permitem contribuir de alguma forma para a validação da ferramenta FRAX adaptada à população portuguesa.

Não foram encontradas diferenças com significado estatístico entre os dois grupos em estudo no que diz respeito aos hábitos medicamentosos, com exceção dos antidepressivos ( $p = 0,040$ ). Não se conseguiu relacionar este dado com o maior número de quedas no grupo das FEPP, embora a toma deste tipo de fármacos seja considerada como um importante fator de risco para queda (Mayor, 2004). Apesar de não se ter verificado diferença com significado estatístico entre os dois grupos em estudo, é interessante realçar que em relação aos medicamentos com ação sobre o osso e metabolismo do cálcio apenas 10% dos doentes com FEPP e 5% dos doentes com OA faziam terapêutica. Estes valores são muito provavelmente diferentes de país para país e até de região para região, contudo não quisemos deixar de comparar os nossos resultados com os de alguns estudos. Num estudo realizado em Valência, Espanha (Sanfélix-Genovés et al., 2013), 27,7% das mulheres e 3,5% dos homens faziam suplementos de cálcio e ou vitamina D, enquanto 28,2% das mulheres e 2,3% dos homens realizavam terapêutica com fármacos anti-osteoporóticos. Estes valores são muito mais elevados que os do estudo apresentado, o que pode refletir o comportamento dos médicos e dos doentes face a este tipo de patologia. Existe um outro grupo de fármacos que apesar de não se ter observado diferença com significado estatístico entre os dois grupos, é interessante analisar a percentagem de doentes que os tomam. São os antiagregantes plaquetários e os anticoagulantes. O interesse na análise destes dados relaciona-se com a sua interferência no tempo cirúrgico. Vinte por cento dos doentes com FEPP e 17,5% dos doentes com OA faziam terapêutica com antiagregantes ou anticoagulantes. Os resultados de avaliação da frequência da anticoagulação nos utentes idosos ( $\geq 80$  anos) de uma USF (Sá & Balsa, 2012) na região do Porto são de 6,8% (IC

95%: 3,7-9,8). De salientar ainda que entre todos os hábitos medicamentosos dos grupos em estudo, a frequência mais elevada cabe aos anti-hipertensores, com 70% dos doentes com FEPP e 72,5% dos doentes com OA a fazerem terapêutica. Estes valores estão de acordo com os dados da Direção Geral de Saúde (2013) sob a prevalência da HTA em doentes com idade  $\geq 65$  anos (71,3% no género masculino e 75,8% no género feminino). Contudo, nesta publicação a percentagem dos doentes que efetuava terapêutica para a HTA só atingia os 35% dos doentes (Direção Geral de Saúde, 2013).

Em relação aos hábitos tabágicos, não se identificou diferença estatística entre os dois grupos em estudo ( $p=0,633$ ). Em 10% dos doentes com FEPP e OA existiam hábitos tabágicos. A análise dos doentes fumadores por género permitiu verificar que 22,7% dos homens e 5,9% das mulheres incluídas neste estudo eram fumadores. Este valores são superiores aos obtidos no inquérito nacional de saúde (Machado, Nicolau, & Dias, 2009), nos quais a percentagem de fumadores na população portuguesa com idade entre os 65 e os 74 anos no género masculino era de 12,4% e no feminino era de 1,4%. A diferença de resultados poderá ser explicada por a nossa amostra ser de menor dimensão, focar-se num determinado tipo de patologia e região geográfica.

Não se observou diferença com significado estatístico entre os dois grupos em estudo ( $p=0,330$ ) no que diz respeito aos hábitos alcoólicos. Os doentes com hábitos alcoólicos constituíam 10% dos doentes do grupo das FEPP e 17,5% dos doentes do grupo de controlo. A análise por género revelou que 50% dos doentes com hábitos alcoólicos eram homens e 50% eram mulheres. Segundo dados do Instituto Nacional de Estatística, num inquérito realizado entre a população dos 65 aos 74 anos, em que se questionava sobre o consumo de pelo menos uma bebida alcoólica na semana anterior à entrevista, a resposta foi sim em 49,5% dos inquiridos, com uma prevalência nos homens de 71% (Instituto Nacional de Estatística, 2008). Estes dados são muito diferentes dos obtidos neste estudo, o que poderá ser explicado por este incidir num grupo de doentes idosos e os dados do Instituto Nacional de Estatística incidirem na faixa etária entre os 65-74 anos da população em geral.

A escala ASA foi desenvolvida por Soliani et al. (1963) para a Sociedade Americana de Anestesiologia. Esta escala estratifica os doentes em função do seu risco anestésico (Anexo 2). Os resultados da escala ASA no grupo das FEPP e no grupo de controlo evidenciaram diferenças com significado estatístico ( $p=0,008$ ). No grupo dos doentes com FEPP foram identificados mais doentes com nível III (28 doentes) que com o nível II (22 doentes). No grupo de controlo a distribuição teve mais doentes no nível II (32 doentes) que no nível III (8 doentes). Do total de doentes nos dois grupos em estudo, com nível III (que implica um risco anestésico mais elevado devido às comorbilidades associadas) 77,8% pertenciam ao grupo das FEPP e 22,2% ao grupo de controlo. Num estudo realizado no Reino Unido em 252 doentes com FEPP (Yeoh & Fazal, 2014) a distribuição pela escala ASA foi a seguinte: dois doentes com ASA I, 110 com ASA II, 125 com ASA III e 12 com ASA IV. Estes valores são ligeiramente diferentes dos obtidos neste estudo, com doentes com um índice de risco mais elevado, o que pode ser explicado por a média de idade ser bastante superior à do estudo que agora se apresenta (84 anos).

Avaliou-se se os doentes com fratura do colo do fémur tinham um risco anestésico diferente dos doentes com fratura transtrocanterica ou subtrocanterica, mas não se identificou diferenças entre eles ( $p= 0,675$ ). Analisaram-se os resultados por género, para esclarecer se as mulheres tinham de uma forma geral um risco anestésico diferente dos homens. Contudo, a análise estatística não mostrou diferenças entre o género masculino e feminino.

A escala de Charlson ou índice de comorbilidade de Charlson (Anexo 3) permite classificar os doentes em função das comorbilidades associadas. A partir deste valor é possível calcular a esperança de vida dos doentes a 10 anos. Compararam-se os resultados dos dois grupos em estudo e não foram encontradas diferenças entre eles ( $p=0,1170$ ). Seria expectável encontrar diferenças nesta variável entre os dois grupos, uma vez que também as encontramos para a escala ASA e ambas avaliam comorbilidades. Na procura de esclarecimento sobre este tópico foram identificados outros trabalhos, se bem que realizados em doentes com patologia diferente (Froehner et al., 2003), onde também verificaram diferenças entre a escala ASA e o índice de Charlson. No grupo das FEPP, 50% dos doentes não tinham qualquer comorbilidade, 26%

possuíam uma, 8% tinham 2, 8% tinham 3, 2% tinham 4 e 6% possuíam 5. Estes resultados são bastante diferentes dos obtidos por um estudo realizado em Espanha (Vergara et al., 2014) em que só 7% dos doentes não tinham qualquer comorbilidade. Esta diferença pode ser explicada pela média de idade nesse trabalho ser de 83,2 anos, mais elevada que no trabalho agora apresentado (74,9 anos). Em outro trabalho, realizado na Grécia (Dailiana et al., 2013), em que a avaliação das comorbilidades também foi realizada com o índice de Charlson, os autores distinguiram dois grupos: um com menos de 3 comorbilidades (86%) e outro com três ou mais comorbilidades (14%).

Analizados os resultados por género dentro de cada grupo (FEPF e OA), não foi identificada diferença no índice de Charlson entre os homens e mulheres ( $p=0,3174$ ). Isto significa que não existem diferenças no que diz respeito às comorbilidades entre géneros.

A análise dos resultados do cálculo da sobrevivência a 10 anos também não mostrou diferenças entre os dois grupos em estudo ( $p = 0.1170$ ). O mesmo sucedeu na análise do género feminino entre os dois grupos ( $p = 0.6592$ ). Para o género masculino, foi identificada uma diferença entre os dois grupos ( $p=0.0478$ ), o que significa que neste caso a esperança de vida é mais reduzida nos homens com FEPF que nos homens com OA.

Na avaliação por tipo de fratura (colo, transtrocantérica ou subtrocantérica) não foram identificadas diferenças, o que significa que na nossa amostra a sobrevivência a 10 anos é similar entre os diferentes tipos de fratura. Estes resultados não confirmam os do trabalho de Kannus et al. (1996), no qual os doentes com fratura trocantérica apresentavam maior morbilidade e mortalidade que os com fratura do colo do fémur. A explicação provável para esta diferença, pode residir no limite de idade de 80 anos para o recrutamento dos nossos doentes, tendo em consideração que segundo o mesmo estudo o número de fraturas trocantéricas aumenta progressivamente com a idade.

A escala de Parker e Palmer (Anexo 4) avalia a mobilidade do doente em diferentes ambientes (casa, rua e capacidade para fazer compras). Foi também demonstrado ter um valor preditivo da morte a 1 ano. Esta escala tem um valor máximo de 9 pontos e um valor mínimo de 0 pontos. Não foram encontradas diferenças entre os dois grupos em estudo ( $p=0,0753$ ). Este resultado permite



constatar que antes de ter ocorrido a fratura, os doentes do grupo das FEFP tinham mobilidade similar à dos doentes do grupo de controlo. É interessante verificar que embora não exista diferença estatística entre os grupos, existem algumas assimetrias. Nos doentes com FEFP, 60% têm uma pontuação máxima enquanto no grupo de controlo só 32,4% têm a pontuação máxima. Esta assimetria pode ser explicada por alguma limitação na mobilidade associada ao processo de artrose da anca. Esta avaliação será utilizada no grupo das FEFP como ponto de referência e comparação para a sua recuperação no período pós alta. Nestes doentes a avaliação foi efetuada ao 1º, 3º, 6º e 12º mês após a cirurgia.

A escala de Katz avalia a capacidade dos idosos para desempenhar as atividades de vida diária (Anexo 5). A pontuação desta escala vai de 0 a 6. O indivíduo é considerado independente com uma pontuação 6, com dependência moderada com uma pontuação 4 e muito dependente quando a pontuação é  $\leq 2$ . Não foi identificada diferença com significado estatístico entre os dois grupos em estudo. No grupo das FEFP, 88,1% dos doentes são independentes (pontuação 6 ou 5), 7,1% têm uma dependência moderada (pontuação 4 ou 3) e 4,8% têm uma dependência grave (pontuação  $\leq 2$ ). Estes valores são sobreponíveis aos de um estudo realizado na Grécia (Dailiana et al., 2013), em doentes com média de idade similar à deste estudo (78,6 anos), em que 84% tinham uma pontuação 6 ou 5.

No grupo de controlo, 86,8% dos doentes tinham uma pontuação 6 ou 5 e 13,2% tinham uma dependência moderada. Esta avaliação da AVD está relacionada com o desempenho anterior à fratura e será mais à frente utilizada como ponto de partida para avaliar a recuperação dos doentes no pós-operatório.

Tal como a escala de Katz, a escala de Barthel (Anexo 6) avalia o desempenho do idoso nas atividades de vida diária. A escala original tem uma pontuação entre 0-20. Em função da pontuação, a condição clínica é definida como dependência total - pontuação  $\leq 8$ , dependência grave - pontuação entre 9-12, dependência moderada - pontuação 13-19 e independente - pontuação 20. No grupo dos doentes com FEFP, 61,5% eram doentes independentes e 38,5% tinham uma dependência moderada. No grupo de controlo, 50% eram independentes, 45% tinham uma dependência moderada, 2,5% uma dependência grave e 2,5% uma

dependência total. Apesar destas diferenças aparentes entre os dois grupos em estudo, com maior dependência no grupo de controlo, não se comprovou existir diferenças com significado estatístico ( $p=0,480$ ).

A avaliação por DEXA foi realizada ao nível da coluna lombar, da extremidade proximal do fémur e punho. Ao nível lombar os valores analisados foram o T score e o Z score. Ao nível da extremidade proximal do fémur avaliou-se a DMO colo fémur, a DMO trocantérica, o T score colo, o T score trocantérico, o T score Total, o Z do colo, o Z trocantérico e o Z total. Ao nível do punho foi analisado o T e o Z score. Em todos os parâmetros analisados foi identificada uma diferença com significado estatístico entre os dois grupos do estudo. Estes resultados permitem perceber que se trata de duas populações absolutamente distintas, com os doentes das FEFP a terem valores mais baixos de DMO, Z score e T score que os doentes do grupo de controlo. Assim, os doentes com FEFP mostram ter uma menor resistência óssea e como consequência um maior risco de fratura. Contudo, é interessante constatar que apenas 41,7% dos doentes com FEFP têm critérios de osteoporose ( $T \leq -2,5$ ) pela classificação da OMS. Em 44,4% dos doentes existe uma osteopenia ( $-2,5 < T < -1$ ) e 13,9% têm valores normais. Estes dados vêm corroborar a hipótese defendida no capítulo II deste trabalho, em que o número de FEFP não pode ser explicado exclusivamente pela baixa resistência óssea. Ao comparar os dois grupos do estudo entre si verifica-se que existem diferenças significativas. No grupo da OA não existe nenhum doente com critérios de osteoporose, 38,1% são classificados com osteopenia e 61,9% têm valores normais. Foi ainda possível comprovar que existe uma excelente correlação entre os valores de T medidos ao nível lombar, trocantérico, colo fémur, fémur total e punho. Essa correlação não foi identificada entre o T do colo e o T do punho. Estes dados permitem suportar o facto de a osteoporose ser uma doença com repercussão geral e não exclusiva de determinados ossos.

A avaliação dos valores de DMO por tipo de fratura não mostrou diferenças no DMO do colo e trocantérico. Por outras palavras, entre os doentes com fratura do colo do fémur e trocantéricas não existem diferenças na DMO. Contudo, ao analisar-se o valor de T ao nível do colo e do trocânter, constatou-se um padrão típico para os doentes com fratura do colo do fémur. Em todos os casos de fratura do colo do fémur, o valor de T ao nível do colo era inferior ao valor de T

ao nível da região trocantérica. Nos doentes com fratura trocantérica não parece existir um padrão definido. Existe uma distribuição equilibrada entre os doentes com valor de T mais baixo ao nível do colo e os doentes com valor de T mais baixo ao nível da região trocantérica. Esta relação entre o valor de T a nível do colo e região trocantérica é também posta em evidência pelo rácio do DMO do colo/ trocânter, com o valor médio a ser mais baixo nos doentes com fratura do colo. Este rácio traduz a distribuição preferencial das trabéculas ósseas na região cervical, com a consequente fragilidade relativa da região trocantérica. Num traumatismo com energia suficiente, a fratura ocorre com maior probabilidade na região extracapsular, quanto maior for o ratio DMO colo/trocânter. Na análise destes resultados deve ser tido em consideração o facto de o DEXA ter sido realizado após a fratura e na anca contralateral. Contudo, sabemos que os valores de DMO são habitualmente semelhantes nas duas ancas e que quando ocorre uma segunda fratura, esta tem tendência a ter a mesma localização (trocanterica ou do colo) em 92% dos casos das fraturas trocantéricas e em 68% dos casos das fraturas do colo do fémur (K. E. Dretakis et al., 1998). Outros autores referem que em 83% dos doentes, a anca contra lateral fratura no mesmo local (R. F. Kyle et al., 1994). Estes dados são tanto quanto conseguimos apurar pela pesquisa na literatura científica uma informação até ao momento desconhecida. Vários trabalhos tentaram encontrar diferenças na DMO entre as fraturas do colo do fémur e as fraturas trocantéricas e não o conseguiram (E. K. Dretakis et al., 1999). A diferença pode ser explicada por nesses estudo ser utilizado DMO, mas não o rácio entre a DMO colo/trocânter. Em outros estudos, os autores não diferenciam entre a DMO ao nível do colo e ao nível do trocânter (Masucci, 2004) e concluem, embora sem apresentar análise estatística, que a DMO nos doentes com fratura trocantérica é ligeiramente mais baixa que nos doentes com fratura do colo. Mas na grande maioria dos estudos, a DMO é mais baixa nas fraturas trocantéricas o que os levou a concluir que o valor de DMO é mais preditivo das fraturas trocantéricas (Duboeuf et al., 1997; Mautalen, Vega, & Einhorn, 1996; Pulkkinen, Partanen, Jalovaara, & Jämsä, 2004; Schott et al., 2005) que das fraturas do colo do fémur. Apesar de nesses estudos a diminuição da DMO ter um significado estatístico ao nível trocantérico e corpos vertebrais,

(onde o osso predominante é o trabecular) essa diminuição não foi constante nem significativa ao nível de o colo do fêmur nem no esqueleto total.

Quanto às fraturas subtrocantéricas não é possível perceber se existe ou não uma tendência para algum tipo de padrão, pois só foram incluídos 3 doentes com este tipo de fratura neste estudo.

A classificação de Singh ordena de forma decrescente o índice de gravidade da osteoporose. Assim, os doentes com o grau 1 são os que possuem uma maior perda de massa óssea. Neste estudo, 48% dos doentes estavam enquadrados no grau 3. Singh et al. (1970) definiram que este é o grau a partir do qual se considera a presença de osteoporose. É interessante referir, tal como já tinha sido identificado na avaliação por DEXA, uma percentagem significativa dos doentes com FEFP (28%) não têm critérios de osteoporose pelo índice de Singh. Foi confirmada a ausência correlação entre o índice de Singh, o valor da DMO total e do T score ao nível da extremidade proximal do fêmur, já referido por outros autores (Koot et al., 1996). Este resultado vem reforçar a ideia do valor reduzido que este índice tem na avaliação do grau de osteoporose.

Neste estudo, a queda foi a responsável pelas FEFP em 100% dos casos, número idêntico ao encontrado na maioria dos estudos (Leavy, Byberg, Michaëlsson, Melhus, & Åberg, 2015; Parkkari et al., 1999). Os doentes do grupo das FEFP foram avaliados em função da hora em que ocorreu a queda e distribuídos em três períodos de tempo. Cinquenta por cento dos doentes caíram entre as 8:01 e as 16:00 h, 36,3% entre as 16:01 e as 24:00 h e 13,7% entre as 0:01 e as 8:00. Esta distribuição reflete o período de maior atividade dos idosos, o que como seria de esperar condiciona um maior risco de queda e fratura. Contudo, é de salientar que numa percentagem com alguma dimensão, a queda ocorre num período de menor atividade. Estes números são importantes para se entender melhor o fenómeno da queda, de forma a serem lançados programas preventivos eficazes.

A avaliação do intervalo de tempo entre a queda e a realização da cirurgia, veio demonstrar algumas deficiências de funcionamento que ocorreram durante grande parte do período em que foi realizado este estudo no Hospital Fernando Fonseca. A impossibilidade de operar estes doentes durante o serviço de urgência, por indisponibilidade de anestesista, reflete o resultado obtido neste

item, com um período de espera assombrosamente elevado. Só 10% dos doentes foram operados nas primeiras 48h. A evidência destes dados deve servir de reflexão sobre a qualidade da saúde prestada à população. Naturalmente que o atraso no tempo cirúrgico não é da exclusiva responsabilidade da ineficácia dos serviços de saúde. Muitos destes doentes fazem terapêutica com antiagregantes plaquetários ou anticoagulantes (20% neste estudo) o que condiciona muitas vezes o tempo da cirurgia. A presença de comorbilidades também obriga com frequência a adiar a cirurgia. Contudo esta não pode ser a explicação para o atraso observado, pois 50% dos doentes com FEPP não tinha qualquer comorbilidade. O atraso cirúrgico tem sido associado por alguns autores, a maior mortalidade (Daugaard et al., 2012). Outros autores não encontraram esta associação (Papakostidou et al., 2013).

Tal como acontece na grande maioria dos estudos realizados em doentes com FEPP, não foi detetada uma preponderância da lateralidade.

Em 54% dos doentes ocorreu uma fratura trocantérica, em 40% uma fratura do colo do fémur e em 6% uma fratura subtrocantérica. Apesar das limitações impostas pelos critérios de inclusão e exclusão, entre os quais o limite de idade aos 80 anos, a distribuição pelos três diferentes tipos de fratura reflete a experiência do Hospital Fernando Fonseca (Capítulo III.1.1) e é sobreponível a muitos dos estudos (S R Cummings et al., 1995; Fox et al., 2000, 1999).

Neste estudo não foi identificada diferença na média de idades entre os diferentes tipos de fratura. Contudo, os dados estatísticos do serviço de Ortopedia do Hospital Fernando Fonseca (Capítulo III.1.1) permitem afirmar que a média de idade nos doentes com fratura trocantérica é mais elevada que nos doentes com fratura do colo do fémur. Outros autores tiveram resultados similares (Kannus et al., 1996). Esta diferença pode ser explicada pelo limite de idade de 80 anos, como critério de inclusão utilizado neste estudo, uma vez que a percentagem de fraturas trocantéricas é maior nos doentes mais velhos.

Os doentes com FEPP foram classificados segundo a classificação AO. Nesta classificação as fraturas 31A são as fraturas que atingem a região trocantérica, as 31B correspondem às fraturas intracapsulares ou do colo do fémur e as fraturas 32A,B,C (1-3).1 são as fraturas subtrocantéricas. As últimas são pelas suas características fraturas instáveis. As fraturas 31A representam 54% do total

de fraturas do estudo, das quais as A1 são estáveis e constituem 36%. As fraturas A2 e A3 são fraturas instáveis e constituem 18% das fraturas. As fraturas 31B representam 40% do total das fraturas. Dentro destas, as fraturas 31B3 (fraturas subcapitais, desviadas e não impactadas) representam 26% do total das fraturas. Esta classificação tem um importante papel, por nos permitir definir um prognóstico e orientação terapêutica.

O procedimento cirúrgico realizado para o grupo de controlo foi em 100% dos casos a artroplastia total da anca, tal como tinha sido definido no protocolo do estudo. Os procedimentos cirúrgicos no grupo das FEPP foram variados. Podemos agrupá-los em DHS (50%), encavilhamento endomedular (12%), artroplastia cefálica com cabeça bipolar (20%) e artroplastia total da anca (20%). Estes procedimentos refletem a percentagem dos diferentes tipos de FEPP nesta amostra: trocantérica 54%, colo do fémur 40% e subtrocantérica 6%. A opção cirúrgica para as fraturas trocantéricas depende da estabilidade das mesmas. Numa fratura estável (31A1 da classificação AO) a solução é habitualmente a aplicação de DHS. Numa fratura instável (31A2 e 31A3 da classificação AO) a opção mais utilizada consiste na aplicação de cavilha endomedular. Para as fraturas do colo do fémur, a decisão entre osteossíntese ou artroplastia depende do tipo de fratura, idade do doente, atividade e tempo decorrido desde o acidente. Quando a opção é realizar uma artroplastia, a decisão por uma artroplastia total ou cefálica (unipolar ou bipolar) é baseada na idade do doente e na sua capacidade em termos de mobilidade. Para ajudar na decisão foi desenvolvido um percurso clínico que é utilizado no serviço de Ortopedia B do Hospital Fernando Fonseca. Este foi apresentado no 1º Congresso de Fraturas Osteoporóticas (Felicíssimo, Pinheiro.M, & Amaral, 2009). Neste percurso as comorbilidades do doente são avaliadas pelo índice de Charlson e a mobilidade pela escala de Parker e Palmer. Nas fraturas subtrocantéricas a opção pela cavilha endomedular deve-se à sua instabilidade.

A análise do tempo médio necessário para realizar cada procedimento cirúrgico permitiu concluir que o procedimento mais rápido é o DHS, com uma média de 47,46 min. Os restantes procedimentos por ordem crescente do tempo foram: Cavilha Gama (72,67 min), artroplastia cefálica bipolar (74,44 min), artroplastia total (77,76 min) e cavilha PFNa (96,67 min). Estes tempos refletem a maior ou

menor dificuldade técnica para cada procedimento, mas também a experiência do cirurgião.

As complicações intraoperatórias ocorreram em 4,4% da totalidade dos doentes. Estas complicações não tiveram repercussão significativa na recuperação do doente e no resultado final. A análise isolada por grupos demonstra não existir diferença entre os dois grupos no que diz respeito a esta variável. Quatro por cento no grupo das FEPP e 5,3% no grupo de controlo.

A avaliação da força muscular é hoje considerada como um dado importante capaz de fornecer informação preditiva sobre a limitação funcional (Rantanen et al., 1999) e incapacidade futura. A avaliação da força de preensão é um teste simples que avalia a função muscular (Klidjian et al., 1980). Neste estudo foi possível demonstrar que os doentes que sofrem FEPP têm uma força muscular mais débil que os doentes do grupo de controlo ( $p=0,00001$ ). Segundo os critérios de Fried et al (2001), 73,7% dos doentes do grupo das FEPP têm uma força de preensão considerada reduzida, tendo em consideração o género e o índice de massa corporal. No grupo de controlo a percentagem de doentes com força de preensão reduzida é bastante inferior, embora ocorra em 50% dos doentes. A redução da força de preensão que é reflexo da debilidade muscular, está relacionada com o envelhecimento. Contudo, parece que essa debilidade apesar de ser generalizada, é mais intensa em determinados grupos de idosos. Essa é a constatação dos resultados, no que diz respeito aos idosos que desenvolvem FEPP, os quais também têm maior propensão para sofrer quedas, tal como o já foi referido anteriormente. Existem várias características individuais que influenciam a força de preensão. Entre elas destaca-se a idade, o género, a massa corporal e estatura (Innes E., 1999). Foi confirmado que existe uma diferença importante entre a média da força de preensão nos homens (29,71 Kg) quando comparada com a das mulheres (16,01 Kg). A avaliação da força de preensão nos doentes com diferentes tipos de fratura não mostrou diferença entre eles ( $p=0,279$ ).

A medição da massa muscular nos doentes incluídos no estudo foi realizada por bioimpedância elétrica. Este método de quantificação da massa muscular foi escolhido entre outros possíveis como a DEXA, a RMN e a TAC por vários motivos, entre os quais se salienta: fatores económicos, portabilidade do

aparelho, possibilidade de vir a ser utilizado de uma forma generalizada caso os resultados do estudo revelassem interesse na sua utilização.

Foi avaliada a % de massa gorda, % de massa magra, kg de massa gorda, kg de massa magra e o índice de massa muscular. Não foi detetada diferença com significado estatístico entre os dois grupos em estudo. Pode assim constatar-se que apesar de existir diferença entre os dois grupos no que diz respeito à força de preensão, não há diferença no que diz respeito à quantidade da massa muscular. Estes resultados permitem-nos de imediato deduzir que não existe uma relação direta entre a quantidade de músculo e a força muscular. Esta conclusão já tinha sido referida por outros autores (Newman et al., 2006).

Foram utilizados os pontos de corte sugeridos por Jassen et al (2004) para identificar a presença de massa muscular reduzida (a que Jassen designou de sarcopenia) e constatou-se a sua existência em 50% dos doentes com FEPP e 47% nos doentes do grupo de controlo. Não se identificou diferença com significado estatístico entre os dois grupos.

Foi utilizada a definição de sarcopenia do “European Working Group on Sarcopenia in Older People” (EWGSOP) para calcular a incidência de sarcopenia no grupo das FEPP e no grupo de controlo. A sarcopenia estava presente em 40,6% dos doentes do grupo das FEPP e em 13,9% nos doentes do grupo de controlo ( $p=0,015$ ). Existe por isso, uma maior prevalência de sarcopenia nos doentes com FEPP. A análise dos doentes sarcopénicos com FEPP, demonstrou que 31% eram homens e 69% mulheres. A incidência da sarcopenia neste estudo (40,6%) é mais baixa que os 67% obtidos por Di Monaco (2012). Esta diferença é explicável por a metodologia utilizada por Di Monaco ser diferente e não possuir limite de idade para a inclusão dos doentes. Contudo, é maior do que os 34% do estudo Baumgartner (1998), efetuado em idosos saudáveis com idade entre os 75 e os 80 anos.

Neste estudo foram realizadas várias análises sanguíneas e de urina. Na análise dos resultados são tidos em conta os valores de referência do laboratório de patologia clínica do Hospital Fernando Fonseca.

A média dos valores de hemoglobina no grupo das FEPP foi 11,01 g/dL enquanto no grupo de controlo foi de 11,86 g/dL (valor de referência: 11,5-16,5 g/dL.). Esta diferença mostrou ter significado estatístico ( $p=0,042$ ). Verifica-se assim



que no grupo das FEPP a hemoglobina é mais baixa e atinge valores médios abaixo do normal. Esta situação era expectável, pois associada à fratura existe hemorragia com consequente redução dos níveis da hemoglobina. O mesmo sucede com o hematócrito em que o valor médio é mais baixo no grupo das FEPP (33,89%). Embora se verifique uma diferença entre os dois grupos esta não teve significado estatístico. Quer no grupo das FEPP quer no grupo de controlo o valor do hematócrito é inferior ao valor de referência (37,0%-47,0%).

O Volume Globular Médio é normal nos dois grupos e sem diferença entre eles com significado estatístico (valor de referência: 79,0 -99,0fL).

O número de leucócitos embora dentro dos valores normais (valor de referência 4,0-11,0X10<sup>3</sup>/μL) , existe uma diferença estatística entre o grupo das FEPP e o grupo de controlo, com o primeiro a ter um número mais elevado. Este resultado era expectável tendo em conta a reação de adaptação que ocorre no organismo na sequência de um evento traumático, habitualmente conhecida como resposta inflamatória ao trauma (Sedlár et al., 2008).

A mediana do número de plaquetas é mais elevada nos doentes com FEPP que nos doentes com OA, contudo essa diferença não mostrou ter significado estatístico. Mas, tal como em relação aos leucócitos, era expectável que o número de plaquetas fosse mais elevado nos doentes com fratura. O evento traumático é habitualmente acompanhado de uma subida das plaquetas, um aumento da sua ativação e função (Jacoby et al., 2001).

O valor médio da velocidade de sedimentação (1<sup>a</sup> hora) nos dois grupos em estudo, encontra-se muito acima dos valores normais (referência: <20mm). No grupo das FEPP é de 91,98 mm e no grupo de controlo 76,17 mm. Esta diferença entre os grupos mostrou ter significado estatístico (p=0,0331). Os valores da VS atingem níveis elevados, em especial no pós-operatório sem que isso signifique necessariamente a presença de um processo infeccioso (S. Larsson, Thelander, & Friberg, 1992).

Os valores da mediana do INR são normais (valor de referência: <1,2) nos dois grupos em estudo e não apresentam diferenças com significado estatístico entre si.

O valor da mediana dos resultados do APTT (valor de referência: 20,6-29,5 seg) nas FEPP (24,05 seg.) é menor que a do grupo de controlo (26,35 seg). Esta

diferença tem significado estatístico, embora em ambos os grupos o valor da mediana seja normal.

Os valores da mediana referentes ao sódio, potássio e cloro são normais dentro de cada grupo (valor referência: Na<sup>+</sup> 136-145; K<sup>+</sup> 3,5-5,1; Cl<sup>-</sup> 98,0-107,0 mmol/L). Não apresentaram diferença entre si, exceto no que diz respeito ao Cloro (p=0,0475).

O valor médio da calcemia é normal (valor de referência: 8,5-10,1 mg/dL) nos dois grupos sem diferença com significado estatístico entre eles. O mesmo sucede com o fósforo inorgânico e o magnésio.

O valor da mediana para a transaminase oxalacética e pirúvica enquadra-se dentro dos valores de referência e sem diferença estatística entre os dois grupos em estudo.

O aumento da fosfatase alcalina está habitualmente associado à presença de patologia hepática ou óssea. Verificou-se uma diferença com significado estatístico entre o grupo das FEPF e o grupo de controlo (p= 0,0005). Essa diferença está relacionada com a lesão óssea ocorrida na fratura. Contudo, os valores são normais nos dois grupos (valor de referência: 45-117 U/L). O resultado pode ser aparentemente contraditório, mas não é. O doseamento da fosfatase alcalina foi realizado no dia em que ocorreu o internamento dos doentes com fratura e o aumento desta é progressivo e atinge o seu valor mais elevado à quarta semana após a fratura e na maior parte dos casos o valor nunca é muito elevado (Nilsson & Westlin, 1972).

A gama glutamil transferase (GGT) é uma enzima que embora não específica das vias biliares, o seu aumento está habitualmente associado a patologia desta área, embora também se encontre no coração, pâncreas e até no fígado. O abuso de bebidas alcoólicas também costuma provocar uma elevação da GGT (valor de referência: 5-55 UI/L). Neste estudo verificou-se uma diferença com significado estatístico (p= 0,0013) entre os dois grupos. O grupo das fraturas com um valor mais elevado (mediana = 57UI/L) e ligeiramente acima do valor considerado normal.

A desidrogenase láctica é uma enzima que está presente em todos os tecidos em cinco isoformas (LDH1, LDH2, LDH3, LDH4, LDH5). O grupo das FEPF tem valores mais elevados (mediana =211 U/L) mas não chega a ultrapassar o valor

de referência (84-246 U/L). Esta elevação embora não muito significativa pode estar associada à formação do hematoma da fratura (Betro, 1972). Por outro lado, com frequência na sequência de uma fratura também ocorre lesão muscular e a LDH, em especial a sua isoforma LDH5 está presente no músculo.

Os valores da bilirrubina total são similares no grupo das FEPF (mediana= 0,425 mg/dL) e no grupo de controlo (mediana= 0,44 mg/dL), dentro dos valores de referência (0,2-1,0 mg/dL). A bilirrubina é produzida quando ocorre destruição dos glóbulos vermelhos (GV) e é eliminada no intestino através da bÍlis. Quando ocorre uma destruição maciça de GV (hemólise) ou quando existe uma disfunção hepática este acumula-se no sangue. Não era expectável que se encontrassem alterações, a não ser que existisse previamente patologia hepática.

A média do valor da ureia é similar entre o grupo das FEPF (44,18mg/dL) e o grupo de controlo (44,68 mg/dL). A ureia e a creatinina avaliam a função renal. Neste estudo o valor médio da ureia e da creatinina foram similares entre os dois grupos e dentro dos valores de referência.

O valor médio da glicemia também é similar entre FEPF (117,5 mg/dL) e o grupo de controlo (115,5 mg/dL). Trinta por cento dos doentes com FEPF e 17,5% do grupo de controlo faziam terapêutica com antidiabéticos orais.

O valor da mediana das proteínas totais no grupo das FEPF (5,75 g/dL) e do grupo de controlo (5,655 g/dL) são similares, mas em ambos os casos abaixo do valor de referência (6,40-8,20 g/dL). Esta condição já tinha sido referida em outros estudos (Sutipornpalangkul & Harnroongroj, 2007), mas parece não ser específica dos doentes com FEPF e pode estar relacionada com o processo de envelhecimento.

A combinação de diferentes aminoácidos e a sua quantidade numa molécula proteica conferem-lhe uma carga elétrica e um peso distinto. Estas características permitem o isolamento das proteínas de uma amostra através da eletroforese.

A albumina é a proteína mais abundante no plasma e corresponde a cerca de 60% da concentração total de proteínas. O aumento da sua concentração está associado a desidratação. A diminuição pode ocorrer na doença renal, hepática, processos inflamatórios e desnutrição.

A alfa 1 globulina é constituída por um grupo de várias proteínas, entre as quais a alfa-1-antitripsina, protrombina, transcortina, globulina ligadora da tiroxina e alfa-fetoproteína. Em geral, há um aumento inespecífico desta fração nos processos inflamatórios, infecciosos e imunes. A sua diminuição pode ocorrer na doença hepática e desnutrição.

A alfa 2 globulina é constituída por um grupo variado de proteínas, entre elas a haptoglobina, a alfa-2-macroglobulina, a ceruloplasmina, a eritropoetina e a colinesterase. Da mesma forma que as alfa-1-globulinas, as proteínas pertencentes a este grupo, também se comportam como proteínas de fase aguda, aumentando a sua concentração na presença de infeção, em processos inflamatórios e imunes.

A betaglobulina é composta por um grupo heterogéneo de proteínas, das quais as principais são: beta-lipoproteínas, transferrina e componente C3 do complemento. A transferrina possui o padrão eletroforético das betaglobulinas mais rápido e apresenta-se aumentada na anemia ferropénica, na gravidez e no uso de anovulatórios. O C3, por sua vez, é o componente com migração mais lenta e a sua descida está associada às doenças glomerulares. A sua diminuição pode estar associada a desnutrição e doença hepática crónica.

A gamaglobulina é uma fração constituída por imunoglobulinas (Igs). São anticorpos produzidos pelos plasmócitos, quando estimulados por antígenos ou devido à desordem clonal maligna dessas células. Pode estar aumentada em situações como a artrite reumatoide, outros processos inflamatórios, infeção, doença hepática crónica, mieloma múltiplo e linfoma. Pode estar diminuída em deficiências imunitárias.

Foi calculada a mediana dos valores obtidos para as diferentes frações nos dois grupos em estudo. Foram detetadas diferenças com significado estatístico entre os dois grupos, na alfa 1 globulina, na alfa 2 globulina e na albumina. Em relação à albumina, em ambos os grupos o valor da mediana era inferior ao de referência, considerado normal. Os valores mais baixos da albumina podem estar relacionados com a desnutrição e a depleção proteica que ocorre com frequência nesta faixa etária (Bonjour, Schurch, & Rizzoli, 1996; Sutipornpalangkul & Harnroongroj, 2007) e parece ser particularmente importante nos doentes com

FEPF. Os valores mais elevados de alfa 1 e 2 globulina no grupo das FEPF poderá estar relacionado com a resposta inflamatória ao traumatismo.

Os valores da proteína c reativa (PCR) estão aumentados nos dois grupos, mas sem diferença estatística entre eles ( $p=0,61$ ). Este aumento já tinha sido descrito por outros autores no pós-operatório de várias intervenções cirúrgicas ortopédicas (S. Larsson et al., 1992), em especial no pós-operatório das FEPF (Ellitsgaard, Andersson, Jensen, & Jorgensen, 1991). A elevação da PCR, assim como a de outros marcadores de fase aguda, foi descrita no período após fratura e antes da intervenção cirúrgica (Beloosesky et al., 2007; Sedlář et al., 2008).

A opção de introduzir a pesquisa da interleucina 6 no estudo, está relacionada com o facto de esta ser apontada, por uma parte importante da literatura dedicada à sarcopenia como um potencial biomarcador (Cesari et al., 2012; Schaap et al., 2006). Não foi identificada diferença entre os doentes com FEPF e os do grupo de controlo.

Os níveis séricos da 25-hidroxivitamina D mostraram diferença com significado estatístico entre os dois grupos, com os doentes das FEPF a apresentarem valores mais baixos que os doentes do grupo de controlo. Estes resultados, quando analisados em função dos pontos de corte, para o valor normal, deficiência moderada e deficiência grave, permitem ter uma ideia mais concreta desta diferença e do grau de intensidade da deficiência. Do total de doentes só 5,6% têm valores considerados normais. Este resultado parece contrariar a opinião mais ou menos generalizada e aceite que no nosso país, os níveis de exposição solar seriam suficientes para manter os níveis adequados de vitamina D. Pelo menos, na faixa etária dos doentes incluídos neste estudo não corresponde à realidade. Em ambos os grupos foram encontrados níveis séricos baixos, contudo, esses valores são muito mais baixos no grupo das FEPF, com 66% dos doentes a terem uma deficiência grave ( $<10\text{ng/mL}$ ). No grupo de controlo só 32,5% dos doentes têm uma deficiência grave. Este resultado está em sintonia com outros trabalhos onde os níveis normais de (25(OH)Vit.D) são associados a um menor risco de fratura (Lips et al., 2010; Looker & Mussolino, 2008; Wong & Anpalahan, 2006).

A avaliação dos valores séricos de T3, T4 e TSH não mostraram diferenças entre os dois grupos em estudo. Contudo, o valor médio da T3 no grupo das FEPF e da

T4 nos dois grupos é inferior ao valor normal de referência, com valores normais da TSH. Este facto já tinha sido constatado em idosos, sugerindo a possibilidade de uma maior tolerância a níveis mais baixos de hormonas tiroideias neste grupo etário (Cappola et al., 2015).

Quanto à paratormona intacta os valores são normais na grande maioria dos doentes dos dois grupos, sem diferença entre eles com significado estatístico. Contudo, 32% do total de doentes têm um valor sérico superior ao normal sem que ocorra uma preponderância de qualquer dos dois grupos em estudo. Este achado tem sido relatado em vários outros estudos, que associam o envelhecimento a um aumento dos valores séricos da PTH, mesmo na ausência de patologia renal (Haden, Brown, Hurwitz, Scott, & El-Hajj Fuleihan, 2000; Need, O'Loughlin, Morris, Horowitz, & Nordin, 2004, 2009).

A osteocalcina e a fosfatase alcalina, são os marcadores de formação óssea mais utilizados. Não foram encontradas diferenças entre os dois grupos. O valor da mediana para os dois grupos é ligeiramente inferior aos valores considerados normais. Esta redução pode estar associada à diminuição do número de osteoblastos (responsáveis pela sua produção), que ocorre durante o envelhecimento e que está associada a fenómenos de apoptose. Com o aparecimento de uma fratura seria de esperar um aumento da osteocalcina uma vez que é um marcador de formação óssea, mas tal como a fosfatase alcalina o seu aumento é progressivo, motivo pelo qual não é identificado quando os exames são realizados durante as primeiras horas após a fratura (Akesson, Vergnaud, Delmas, & Obrant, 1995).

A introdução da creatinina urinária neste estudo deve-se ao facto de ser indicada como potencial biomarcador de sarcopenia (Proctor et al., 1999). Não foi identificada diferença entre os dois grupos em estudo. Os seus valores podem estar alterados quando existe patologia renal ou ocorre destruição muscular. Nos grupos em estudo não foram registadas alterações.

A função primária da ferritina é a acumulação intracelular de ferro, protegendo dessa forma a célula dos efeitos tóxicos do ferro livre. Os níveis séricos da ferritina refletem a quantidade de ferro armazenado no organismo. Embora sem significado estatístico, verificou-se uma ligeira diferença entre a média e mediana dos valores séricos de ferritina entre os dois grupos em estudo, com o

grupo das FEPF a ter o valor mais elevado. No entanto, em ambos os grupos os valores são considerados normais. Esta ligeira elevação pode ser explicada por a ferritina pertencer ao grupo das proteínas de fase aguda e se encontrar elevada entre outras circunstâncias na sequência de traumatismos.

A transferrina é uma glicoproteína plasmática que tem como principal função o transporte do ferro. Os seus níveis podem estar aumentados nas anemias e na fase tardia da gravidez. Os níveis podem estar diminuídos nas anemias hemolíticas, nos processos inflamatórios, nas hipoproteinemias, nas doenças hepáticas e nos doentes desnutridos. A média dos valores da transferrina nos doentes em estudo está dentro dos valores considerados normais para o grupo de controlo, mas abaixo desse valor no grupo das FEPF. A diferença entre os dois grupos tem significado estatístico com um valor de  $p=0,0031$ . Estes valores podem ser explicados por nos doentes com FEPF se verificar uma maior tendência para a desnutrição. Essa tendência é reforçada pelos níveis mais baixos de albumina e do índice IMRN (que abordaremos a seguir) no grupo das FEPF. Foi confirmada a diferença estatística entre os dois grupos em estudo.

O “Rayney-MacDonald nutritional index” – RMNI é uma ferramenta que utiliza os níveis séricos de albumina e da transferrina para avaliar o estado nutricional do doente. O doente é considerado desnutrido quando o resultado é igual ou inferior a zero. O valor médio no grupo das FEPF foi de -0,85 e o do grupo de controlo 0,29. Estes resultados têm uma diferença com significado estatístico ( $p=0,0004$ ) o que mostra que existe um maior número de doentes com desnutrição no grupo das FEPF. Em 70,3% dos doentes com FEPF e em 48,6% dos doentes do grupo de controlo foi identificada a presença de desnutrição. As FEPF têm sido associadas a desnutrição por vários autores, com uma incidência variável dependendo da população em estudo e da metodologia usada para identificar a desnutrição (Bonjour et al., 1996; Maffulli et al., 1999; Pérez Durillo et al., 2011; Symeonidis & Clark, 2006).

Os N-Telepéptidos do colagénio tipo I – NTX ou telepéptido aminoterminal é utilizado como marcador de reabsorção óssea. Foi demonstrada uma correlação significativa com a DMO em mulheres pós menopausa, pelo que se considera, a par do CTX, o marcador de reabsorção ósseo mais útil na prática clínica (Cavalier et al., 2016). Nos doentes estudados identificou-se uma diferença com significado

estatístico, com os doentes do grupo das FEPP a apresentarem valores mais elevados. Contudo, em ambos os grupos o valor da mediana era superior ao valor de referência (3-63 nM Bce/nM creat.). O valor da mediana no grupo das FEPP (146,5) e no grupo de controlo (71,5) revela que em ambos os grupos existe um processo de reabsorção óssea, embora mais marcado nos doentes com FEPP.

O estudo por MO das biópsias musculares com técnicas histoquímicas, histoenzimáticas (Victor Dubowitz, Sewry, & Oldfors, 2013b) e imunocitoquímicas (L. R. Smith & Barton, 2014) permitiu identificar um conjunto de alterações que são descritas nos parágrafos seguintes (Victor Dubowitz, Sewry, & Oldfors, 2013a).

A atrofia de algumas fibras numa biópsia é uma situação relativamente comum. Quando isto ocorre, as pequenas fibras são geralmente óbvias quando comparadas com as restantes fibras. A presença de pequenos grupos de fibras atroficas é característico mas não diagnóstico de deservação. Em algumas desordens neurológicas existem grandes grupos de fibras atroficas. As alterações no tamanho das fibras podem em alguns casos afetar de forma específica um tipo de fibra (tipo 1 ou tipo 2) ou afetar indiscriminadamente os dois tipos. Quando a atrofia atinge os dois grupos, sugere presença de deservação. A atrofia específica das fibras tipo 1 é normalmente observada na distrofia miotónica e em algumas miopatias congénitas. A atrofia tipo 2 é inespecífica e pode estar associada a atrofia de desuso.

Neste estudo, as preparações de músculo foram analisadas e classificadas em função da presença ou ausência de fibras atroficas e em caso afirmativo se a atrofia tinha um predomínio nas fibras tipo 2, no tipo 1 ou sem predomínio de tipo celular. Só 26,7% dos doentes do grupo das FEPP e 12,5% do grupo de controlo, não apresentaram atrofia. Esta não demonstrou ter predomínio de tipo de fibra na grande maioria dos casos, 76,5% do total dos doentes. Embora a atrofia tenha ocorrido num número significativo de doentes, não se identificou diferenças entre os dois grupos em estudo ( $p=0,242$ ). A atrofia poderá ser um fator associado ao envelhecimento.

O predomínio de um tipo de fibra consiste no excesso desse tipo de fibra relativamente à outra. Na interpretação do predomínio de fibra é essencial ter



algum cuidado, pois uma cuidadosa comparação com controlos do mesmo músculo, com idade semelhante e mesmo género é imprescindível. O predomínio de fibras tipo 1 ocorre quando mais de 55% das fibras são do tipo 1. O predomínio de fibras tipo 2 surge quando mais de 80% das fibras são do tipo 2. O predomínio de fibras tipo 1 é comum em muitas miopatias. O predomínio de fibras tipo 2 está associado a doença do neurónio motor. Com o envelhecimento verifica-se uma diminuição do número de fibras do tipo 2. Nos resultados deste trabalho, 69,7% do total de doentes possuíam um predomínio de fibras tipo 1 e em 30,6% não existia predomínio de nenhum tipo de fibra. Não foi identificado nenhum caso com predomínio de fibras tipo 2. Os resultados não mostraram diferença entre os dois grupos e são reflexo da faixa etária dos doentes em estudo, pois com o envelhecimento há uma diminuição do número de fibras tipo 2.

A presença de fibras angulares está habitualmente relacionada com fenómenos de deservação associada a neuropatias, na atrofia de tipo 2 e nas miopatias de inclusão. Esta alteração foi identificada em 29,4% do total dos doentes sem que se identificasse diferença entre os grupos em estudo. Estas alterações podem ser explicadas pelo processo de deservação associada ao envelhecimento.

As fibras arredondadas foram detetadas em 75,3% da totalidade dos doentes do estudo, sem diferença com significado estatístico entre os dois grupos ( $p=0,077$ ), mas com uma tendência para atingirem em maior % os doentes do grupo de controlo. A presença de fibras arredondadas está habitualmente relacionada com miopatias.

Os núcleos ocupam uma posição periférica no interior da fibra muscular. Contudo, por vezes são identificados núcleos em posição central. Quando mais de 3% das fibras em secção transversal contêm um ou mais núcleos em posição central considera-se que a biópsia é positiva para núcleos centralizados. Os núcleos centralizados podem ocorrer no adulto normal, em especial em indivíduos envolvidos em atividades desportivas. Quando o número de núcleos em posição central é elevado (10% das fibras) suspeita-se da existência de miopatia e em alguns casos de neuropatia crónica. Com valores da ordem dos 30%, existe forte possibilidade de existir uma distrofia muscular crónica.

Nos doentes em estudo foi identificado um aumento do número de núcleos em 23,5% do total dos doentes, sem diferença entre os dois grupos ( $p= 0,802$ ). Os núcleos centralizados foram identificados em 78,8% da totalidade dos doentes, sem diferença entre os dois grupos ( $p= 1,00$ ). A presença quase constante de núcleos centralizados nos doentes deste estudo pode estar associada ao processo de envelhecimento.

A membrana nuclear pode sofrer uma alteração com consequente formação de núcleos vesiculares ou sacos vesiculares. Estas alterações são com frequência observadas nas fibras basófilas (sugestivas de miopatia) e pensa-se que sejam demonstração de regeneração. Neste estudo os sacos de núcleos foram detetados em 38,8% do total dos doentes, sem diferença entre os dois grupos ( $p= 0,656$ ).

A mudança mais simples que pode ser observada nas fibras necróticas é a presença de uma coloração pálida das fibras com qualquer uma das colorações de rotina. Estas fibras são com frequência preenchidas por macrófagos. Quando tal acontece, as fibras são postas em evidência pela fosfatase ácida. As fibras em hipercontração também são consideradas uma forma de degeneração, prévia à fagocitose. A presença de fibras necrosadas é comum nas distrofias, algumas miopatias, miopatias inflamatórias e por vezes em fenómenos de deservação.

Neste estudo foram identificados fenómenos de necrose em 29,4% dos doentes, sem que se reconhecesse diferença entre os dois grupos em estudo ( $p= 0,813$ ).

A presença de fibrose é comum num conjunto diversificado de situações. Pode ocorrer proliferação do tecido conjuntivo quer ao nível do endomísio quer do perimísio. Mas a fibrose ao nível do perimísio tem menor significado patológico. Na realidade a presença de faixas de tecido fibroso a separar os fascículos musculares não é incomum no músculo normal. A proliferação fibrosa no endomísio leva à separação individual das fibras musculares e é mais frequente nas miopatias. Quando muito intensa sugere a presença de distrofia.

Os processos de fibrose foram detetados em 72,9% da totalidade dos doentes, sem que se identificasse diferença entre os dois grupos do estudo ( $p= 0,808$ ).

O excesso de células e tecido adiposo acompanha por vezes a fibrose. Em algumas condições o tecido adiposo pode ser particularmente intenso e o tecido muscular surge como ilhotas de fibras mergulhadas num mar de tecido adiposo. Embora seja mais característico das distrofias musculares, não é restrita a estas

situações. É com frequência observada nos processos de degenerescência muscular associada ao envelhecimento e desuso. A infiltração adiposa foi encontrada em 85,9% da totalidade dos doentes, sem predomínio em qualquer dos grupos em estudo ( $p= 0,535$ ).

A ausência de enzima Citocromo C Oxidase (COX) ocorre em algumas alterações mitocondriais e na “inclusion body myositis”. O número de fibras sem COX também aumenta com a idade. As fibras tipo 2 coram fracamente com esta técnica e não devem ser confundidas com fibras COX negativas. As alterações mitocondriais demonstradas pela presença de fibras COX negativas e ocasionais fibras “ragged-red” no músculo do idoso, parecem estar relacionadas com a acumulação de mutações do ADN mitocondrial (Linnane, Marzuki, Ozawa, & Tanaka, 1989; Fayet et al., 2002; Greaves & Turnbull, 2009; Müller-Höcker, 1989, 1992). A utilização combinada dos métodos histoquímicos para a Citocromo C Oxidase (COX) que dá uma coloração acastanhada à fibra, com a Succinato Desidrogenase (SDH) que dá uma coloração azulada, permite mais facilmente identificar os diferentes tipos de fibras. A primeira enzima é codificada pelo genoma mitocondrial enquanto a segunda é codificada pelo genoma nuclear. A presença de uma fibra COX negativa, mas reativa para o SDH é indicador de um defeito envolvendo o ADNmit. (S. E. Durham, Samuels, Cree, & Chinnery, 2007; Taylor & Turnbull, 2005).

Neste estudo, as fibras COX negativas estavam presentes em 77,8% dos doentes do grupo das FEPF e em 69,2% dos doentes do grupo de controlo. Não se verificou diferença entre os dois grupos em estudo na avaliação qualitativa, na qual se identificava a presença ou ausência de fibras COX negativas ( $p= 0,458$ ). Na avaliação quantitativa foi possível verificar que o grupo das FEPF tinha um número muito mais elevado de fibras COX negativas por biópsia ( $p= 0,0002$ ). O aparecimento das fibras COX negativas é um reflexo da disfunção mitocondrial e embora o seu aparecimento esteja associado ao envelhecimento, parece ser evidente que nos doentes com FEPF este processo se mostra mais intenso.

Um outro tipo de degeneração, observado com frequência nas colorações de rotina, é a fibra granular que cora de azul com a H&E e de vermelho com a coloração de tricrómico de Gomori modificada, daí a designação de “ragged red fibers” (Engel, 1971). Pode ocorrer de forma ocasional em várias situações, mas

quando mais proeminente, está associada a alterações mitocondriais. A presença de “ragged red fibers” foi identificada em 15,6% dos doentes com FEPP e em 22,5% dos doentes do grupo de controlo, sem que do ponto de vista estatístico se tivesse identificado diferença ( $p= 0,579$ ).

Existem dois grupos de mitocôndrias distintos dentro da fibra muscular: as mitocôndrias subsarcoplasmáticas (SS) e as mitocôndrias intermiofibrilares (IMF) (Cogswell, Stevens, & Hood, 1993; Krieger, Tate, McMillin-Wood, & Booth, 1980; Palmer, Tandler, & Hoppel, 1977). Os agregados hipercromáticos estão relacionados com as mitocôndrias com localização subsarcoplasmática. Estes agregados foram encontrados em 35,6% dos doentes com FEPP e em 70% dos doentes do grupo de controlo, com diferença com significado estatístico entre os dois grupos ( $p=0,002$ ). As mitocôndrias com localização subsarcoplasmática parecem ser mais sensíveis ao envelhecimento e sofrem um maior dano oxidativo (Crescenzo et al., 2015). Estas mitocôndrias estão aparentemente relacionadas com os processos da sua biogénese, o que poderá indicar uma menor capacidade de adaptação mitocondrial nos doentes com FEPP.

Os vacúolos podem ocorrer em vários distúrbios e podem ser de vários tipos. As situações em que são mais frequentes são a miosite de corpos de inclusão, as miopatias miofibrilares, as miopatias distais, as glicogenoses e a paralisia periódica. Contudo, a sua ausência não exclui estes diagnósticos. Neste estudo, os vacúolos foram identificados em 11,1% dos doentes com FEPP e em 12,5% dos doentes do grupo de controlo, sem diferença estatística entre os dois grupos ( $p= 1,000$ ).

Os “rimmed-vacuoles” são um tipo de vacúolo que é típico da miosite de corpos de inclusão e vários outros distúrbios incluindo as miopatias distais e as miopatias miofibrilares. Estas alterações foram observadas em 15,6% dos doentes com FEPP e em 7,5% dos doentes do grupo de controlo, sem diferença estatística entre eles ( $p= 0,322$ ).

A presença de cores centrais foi reconhecida em meados do século passado (Magee & Shy, 1956). O local do core é desprovido de mitocôndrias e de atividade das enzimas oxidativas, o que contrasta com as zonas periféricas normais (V Dubowitz & Pearse, 1960). Os cores têm uma predileção pelas fibras tipo 1. Estas alterações foram detetadas em 11,1% dos doentes com FEPP e em

17,5% dos doentes do grupo de controlo, sem diferença estatística entre os dois grupos ( $p=0,535$ ).

Os depósitos intramiocelulares foram observados em apenas 4,4% dos doentes do grupo das FEPP e em 0% dos doentes do grupo de controlo, sem diferença estatística ( $p=0,496$ ).

A presença de citoplasma granular foi identificada em 2,2% dos doentes com FEPP e em 2,5 % dos doentes do grupo de controlo, sem diferença estatística entre eles ( $p=1,000$ ).

Um infiltrado de células inflamatórias pode ocorrer entre as fibras musculares ou no tecido conjuntivo envolvente. A maior parte desse infiltrado é constituído por histiócitos e linfócitos, mas outras células inflamatórias podem aparecer, como os polimorfonucleares e os plasmócitos. Esta reação celular específica foi encontrada em 6,7% dos doentes com FEPP e em 2,5% dos doentes do grupo de controlo. Não se verificou diferença com significado estatístico entre os dois grupos ( $p=0,619$ ).

O aumento do número de capilares só foi observado em 2,2% dos doentes com FEPP e 0% dos doentes do grupo de controlo ( $p=1,000$ ). Quanto às alterações nos vasos, também estas foram observadas num número reduzido de doentes com FEPP (4,4%) e em nenhum dos doentes do grupo de controlo ( $p=0,496$ ).

A marcação intracelular para a fosfatase ácida está relacionada com a atividade dos lisossomas da fibra muscular. A marcação está aumentada nas doenças lisossómicas e nas miopatias vacuolares. A marcação ao nível do interstício está relacionada com a presença de fagócitos que estão associados aos processos de necrose celular.

A marcação intracelular foi detetada em 84,4% dos doentes com FEPP e em 90% dos doentes do grupo de controlo ( $p=0,529$ ). Esta marcação está também associada a processos de envelhecimento celular. A marcação intersticial foi detetada em 15,6% dos doentes com FEPP e em 10% dos doentes do grupo de controlo ( $p=0,529$ ).

O glicogénio acumula-se em grandes quantidades nas fibras musculares nas glicogenoses e é posto em evidência pelo PAS. A sua acumulação pode ocorrer em menor intensidade em outras situações, inclusive no envelhecimento celular.

Estes depósitos foram identificados em 26,7% dos doentes com FEPP e em 42,5% dos doentes do grupo de controlo ( $p=0,170$ ).

A miofosforilase é uma enzima essencial para a degradação do glicogénio. A deficiência nesta enzima limita a formação de ATP e provoca uma acumulação anormal de glicogénio (McArdle, 1951). A marcação para a miofosforilase foi positiva em 100% dos doentes.

A lipofuscina é um pigmento castanho-dourado, constituído por fosfolípidos, proteínas, açúcares e metais que não podem ser degradados ou sujeitos a um processo de exocitose (resíduos celulares)(Brunk & Terman, 2002; Jung, Bader, & Grune, 2007; Terman & Brunk, 2004). É um pigmento considerado como marca de envelhecimento celular, que se acumula em células pós-mitóticas e que ocupa preferencialmente uma posição peri-nuclear (Nakae et al., 2004). É provavelmente um produto de oxidação dos ácidos gordos insaturados e pode estar relacionado com alterações ao nível da membrana celular, mitocôndrias ou lisossomas. A sua acumulação é uma marca do *stress* celular oxidativo. A lipofuscina tem sido implicada em várias doenças como o Alzheimer, Parkinson, esclerose lateral amiotrófica e doenças dos lisossomas (Bandyopadhyay, Nagy, Fenton, & Horwich, 2014; D'Andrea et al., 2002; Hesselink, Wagenmakers, Drost, & Van der Vusse, 2003; Zheng et al., 2010). Apesar dos muitos estudos que examinaram a lipofuscina, muitas questões básicas permanecem sobre a forma como ela se acumula, se é patogénica e se pode ser eliminada. Os depósitos de lipofuscina foram identificados em 24,4% dos doentes com FEPP e em 27,5% dos doentes do grupo de controlo ( $p=0,807$ ).

Na avaliação morfométrica foi analisado o número total de fibras, o número de fibras tipo 2, a % de fibras tipo 2, o número de fibras tipo 1, a % de fibras tipo 1, a média da área das fibras tipo 1, a média da área das fibras tipo 2 e a média da área total. Com exceção do número de fibras tipo 1, em que se detetou um maior número nos doentes do grupo das FEPP ( $p=0,0476$ ), em nenhum outro parâmetro avaliado foi identificada diferença com significado estatístico entre os dois grupos. A percentagem de fibras tipo 1 e de tipo 2 no total dos doentes do estudo é 87,6% para as fibras tipo 1 e de 12,4% para as fibras tipo 2. Esta % é reflexo da faixa etária da população estudada, pois com o envelhecimento verifica-se uma redução do número de fibras tipo 2. Nos doentes do grupo das

FEPF, as fibras tipo 1 constituem 89% e as do tipo 2 são 11% do número total de fibras. No grupo de controlo, as fibras tipo 1 são 86% e as do tipo 2 representam 14% do número total de fibras. A média da área das fibras tipo 1 nos doentes do grupo de controlo é  $101886,46 \mu\text{m}^2$  e no grupo das FEPF é de  $95431 \mu\text{m}^2$ , sem diferenças com significado estatístico entre os dois grupos ( $p= 0,5882$ ). A média da área das fibras tipo 2 dos doentes com FEPF é de  $61999,8 \mu\text{m}^2$  e nos doentes do grupo de controlo é de  $61269,9 \mu\text{m}^2$ .

No estudo realizado com microscopia eletrónica de transmissão (MET), a interpretação das alterações ultra estruturais observadas na biópsia muscular deve ter em consideração vários fatores, entre os quais: o tamanho da amostra; a possibilidade de ocorrerem artefactos induzidos pela preparação da peça e a existência de alterações inespecíficas. Na realidade apenas uma pequena área é passível de ser observada ao ME e naturalmente que esta pode não ser representativa da totalidade músculo. Ter ainda em consideração que são os cortes que apanham as fibras de forma longitudinal que permitem obter maior informação estrutural, em especial no que diz respeito ao sarcómero.

A maioria das alterações ultraestruturais é inespecífica e por esse motivo o diagnóstico não pode ser realizado exclusivamente pela sua identificação e por MET (Victor Dubowitz, Sewry, & Oldfors, 2013c). O músculo reage à doença num número limitado de formas e a maior parte das alterações podem surgir numa variedade de patologias. Com o desenvolvimento da imunocitoquímica e da análise molecular, a importância da MET no diagnóstico diminuiu significativamente. Mantém no entanto um papel importante no diagnóstico de algumas patologias, mas particularmente em investigação.

Vários morfologistas tiveram um importante trabalho de pioneirismo, que permitiu clarificar o conhecimento das alterações patológicas no músculo, muito antes de qualquer defeito molecular ser conhecido. Salientamos os trabalhos de Mair e Tomé (1972), Neville (1979) e Cullen e Mastaglia (1982), mas também alguns trabalhos mais recentes como o de Carpenter e Karpati (2001) e Olford (2010).

Neste trabalho todas as observações foram realizadas em fibras tipo 1, o que reflete o predomínio deste tipo de célula na faixa etária do grupo em estudo.

Só em 2% do total de doentes (grupo FEPF e grupo de controlo) a dimensão do sarcómero correspondia aos valores considerados normais. Em 22,7% dos doentes do grupo das FEPF e 20% dos doentes do grupo de controlo existiam valores normais no comprimento da banda A, em todos os restantes os valores foram inferiores. Estas alterações podem ser consequência da contração do músculo na fase da fixação, uma vez que o comprimento do sarcómero não é constante e depende do estado de contração da fibra muscular. Se podemos colocar algumas desconfianças quanto à veracidade do comprimento do sarcómero, o mesmo não sucede em relação ao comprimento da banda A, a qual tem um comprimento constante e independente do grau de contração da fibra muscular. Esta redução do comprimento pode ser consequência do envelhecimento. Estudos efetuadas no mesmo músculo e em indivíduos mais jovens, o comprimento do sarcómero e da banda A era normal. Não foram encontradas diferenças entre os dois grupos no que diz respeito ao comprimento do sarcómero, comprimento da banda A e a distancia ZM.

A presença de enrugamento na superfície da fibra muscular é uma constante. O que pode variar é a intensidade desse enrugamento. Um enrugamento mais intenso pode ser observado nas situações de atrofia, mas também pode ser um artefacto da técnica. Neste estudo, só 4,4% dos doentes do grupo das FEPF e 2,5% dos doentes do grupo de controlo apresentavam um enrugamento mais marcado.

A duplicação da membrana basal assim como o seu espessamento é considerada característica das fibras atroficas. O descolamento, disrupção, interrupção ou até a perda da membrana plasmática está habitualmente associado a fibras necróticas. Não foram identificadas diferenças entre os grupos em estudo em nenhum dos parâmetros analisados para o sarcolema.

A perda e as alterações dos miofilamentos são as alterações mais frequentes na patologia do músculo (E. R. Fisher & Danowski, 1974). Nas fibras necróticas os miofilamentos podem desaparecer completamente e serem substituídos por um tecido granular amorfo. Nos estádios iniciais da necrose pode ocorrer uma hipercontração das miofibrilhas. Esta pode ser focal ou extensa. É comum nas distrofias musculares e por vezes surge na doença neurológica crónica, mas também pode ser um artefacto da técnica. As miofibrilhas podem sofrer



diferentes graus de desorganização, desorientação e disrupção. Em algumas fibras o padrão de estriação normal é completamente perdido, mas os sarcômeros continuam a ser identificáveis. Em outras só algumas regiões da fibra estão desorganizadas, como é o caso das fibras em anel.

A restrição da disrupção dos miofilamentos a áreas focais da fibra condiciona a formação dos cores, minicores ou fibras em alvo. Estas estruturas são ocasionalmente observadas no músculo normal, mas se forem frequentes são considerados anormais.

Os corpos filamentosos são resultado da concentração de filamentos idênticos à actina. São vistos ocasionalmente no músculo normal, mas se frequentes são considerados patológicos.

Os corpos laminados são estruturas concêntricas que apresentam no seu interior depósitos de glicogénio. São alterações raras que não são observadas no músculo normal.

As alterações ao nível da linha Z são uma alteração estrutural relativamente frequente. Podem tomar a forma de irregularidade, duplicação, estiramento ou mesmo perda. As irregularidades são uma alteração não específica. A perda da linha Z é comum nas miopatias.

A perda da banda I é comum nas miopatias enquanto que a perda da banda A surge associada a doença miopática grave.

Neste estudo, as alterações relacionadas com a perda, disrupção e estiramento das miofibrilhas atingiram 97,6% da totalidade dos doentes estudados, embora com intensidades diferentes. A maioria (71,4%) de uma forma ligeira. Todas as restantes alterações (hipercontração, fibras em anel, cores e minicores, corpos filamentosos, laminados, citoplasmáticos, alterações da linha Z, perda da banda I e perda da banda A) ocorreram de forma pontual, com um valor máximo de 5,8% no caso das alterações da linha Z. Não foram identificadas diferenças entre os grupos estudados, para nenhum dos parâmetros analisados ao nível das miofibrilhas e citoesqueleto.

As alterações encontradas nos núcleos do músculo doente incluem a sua deslocalização (de periféricos para centrais), mudanças na forma, mudanças na distribuição da cromatina e uma variedade de inclusões. Núcleos ativos com

nucléolos proeminentes são frequentes no músculo patológico. Os núcleos picnóticos são comuns na deservação crônica e na patologia degenerativa.

Neste estudo, 44,7% da totalidade dos doentes apresentavam fibras musculares com núcleos em posição central. Não foram encontradas outras alterações ao nível dos núcleos assim como não foram identificadas diferenças entre os dois grupos em estudo.

Existe uma enorme variação no número, distribuição, tamanho e forma das mitocôndrias na fibra muscular (Dawidowicz, Szotek, Matysiak, Mielańczyk, & Maksymowicz, 2015). As fibras tipo 1 têm mais mitocôndrias que as fibras do tipo 2, o que reflete o seu maior metabolismo oxidativo. Vários estudos demonstraram a existência de duas populações de mitocôndrias (Cogswell et al., 1993; Krieger et al., 1980; Palmer et al., 1977) distintas, as subsarcoplasmáticas (SS) e as intermiofibrilares (IMF). Foi sugerido que as SS fornecem energia para as atividades relacionadas com o sarcolema enquanto as IMF fornecem o ATP para a contração das miofibrilhas (Hood, 2001). As mitocôndrias SS também têm sido relacionadas com processos de biogénese mitocondrial (Menshikova et al., 2006). Elas representam habitualmente 25-30% da totalidade das mitocôndrias e têm uma resposta mais ativa ao estímulo da atividade física no músculo do jovem (Chilibeck, Bell, Socha, & Martin, 1998; Elander, Sjöström, Lundgren, Scherstén, & Bylund-Fellenius, 1985). Em estudos realizados no rato parece que as mitocôndrias SS têm uma maior sensibilidade ao envelhecimento do que as IMF, e sofrem um maior dano oxidativo (Crescenzo et al., 2015).

No músculo doente, a posição habitual das mitocôndrias interfibrilares (adjacente à banda I) é com frequência mantida, mas nas áreas de perda de miofilamentos formam-se pequenos grupos e a sua forma pode variar. Os agregados subsarcoplasmáticos proeminentes são comuns em algumas doenças musculares, contudo não são específicos e ocorrem com alguma frequência no músculo normal. O aparecimento de mitocôndrias edemaciadas é um fenómeno em muitos tipos de lesão celular, mas a nível da célula muscular devem ser interpretados com alguma precaução, por poderem ser resultado de uma fixação inadequada. Nas mitocôndrias muito edemaciadas podem identificar-se depósitos de glicogénio no seu interior. As mitocôndrias podem apresentar uma

variedade de alterações estruturais relacionadas com o seu tamanho, com as cristas mitocondriais ou a presença de inclusões.

Em todas as biópsias foram encontradas mitocôndrias IMF na sua posição habitual, junto à Banda I. Em ambos os grupos foram encontradas mitocôndrias nas zonas de perda das miofibrilhas e na região subsarcoplasmática. Embora não tenha sido identificada uma diferença com significado estatístico entre os dois grupos ( $p=0,11$ ) no que diz respeito às mitocôndrias SS em MET, na observação em microscopia ótica com a coloração histoquímica para SDH foram identificados um maior número de agregados subsarcoplasmáticos no grupo de controlo. Estes agregados correspondem a mitocôndrias SS. A explicação para esta diferença entre a observação em MO e MET reside na dimensão da área observada entre as dois tipos de microscopia, com a MO a permitir uma observação de um maior número de fibras. Tal como já foi referido a propósito da observação em MO, estas mitocôndrias estão aparentemente relacionadas com os processos da sua biogénese, o que poderá indicar uma menor capacidade de adaptação mitocondrial nos doentes com FEPPF.

As biópsias foram ainda analisadas em relação ao número de mitocôndrias presentes da fibra muscular. A análise foi efetuada exclusivamente em fibras tipo 1. Verificou-se que no grupo das FEPPF havia um maior número de células com menos mitocôndrias e que essa diferença em relação ao grupo de controlo tinha significado estatístico ( $p=0,008$ ). As alterações encontradas são observadas com frequência no idoso e estão relacionadas com o processo de envelhecimento. Contudo, a diferença existente entre os dois grupos em estudo permite afirmar que essa alteração é mais intensa nos doentes com FEPPF. Vários estudos têm focado a presença de alterações no número e na função das mitocôndrias no envelhecimento muscular (Conley, Jubrias, & Esselman, 2000; J. M. Cooper et al., 1992; Gouspillou et al., 2014; Troughton, Byrne, & Marzuki, 1989). O envelhecimento tem sido associado a uma diminuição da capacidade de fosforilação oxidativa, provavelmente devido a uma diminuição do número de mitocôndrias e ou da sua função (Coggan et al., 1992). Esta diminuição da atividade foi confirmada neste estudo com as técnicas histoquímicas para MO com a identificação de um elevado número de fibras COX negativas. Estas fibras

foram identificadas nos dois grupos de estudo, mas com um número muito maior nos doentes com FEPF. A causa para a disfunção mitocondrial associada ao envelhecimento está relacionada com a acumulação de mutações no ADN Mitocondrial (ADNmt). A mitocôndria é o único organito celular que possui um genoma próprio. Este genoma parece acumular defeitos com a idade o que provoca uma alteração na síntese mitocondrial (Richter, Park, & Ames, 1988; Simonetti, Chen, DiMauro, & Schon, 1992). Um marcado declínio da atividade enzimática mitocondrial ocorre com o envelhecimento. Enzimas como a citrato sintetase e da cadeia do transporte de eletrões são afetadas (Hagen et al., 2004).

Quanto ao edema, alteração da forma, tamanho e cristas mitocondriais, não foi identificada diferença entre os dois grupos em estudo. O mesmo aconteceu em relação à presença de inclusões, corpos densos ou depósitos de glicogénio ao nível das mitocôndrias.

O retículo sarcoplasmático e o sistema de túbulos T formam uma complexa rede de membranas na fibra muscular, através do qual se tornam intimamente associado nas tríades. As alterações deste sistema de membranas na patologia do músculo são limitadas a diferentes graus de dilatação ou proliferação. Estas alterações também podem resultar de uma fixação inadequada. As tríades podem deslocar-se do seu local habitual, junto à junção das bandas A/I. Podem ainda ocorrer concentrações de túbulos de diferentes tamanhos designados de estruturas em favos de mel ou sob a forma de agregados tubulares. As alterações referidas ocorreram num número reduzido de doentes, sem diferença entre os dois grupos.

Depósitos de glicogénio e lípidos são observados na fibra muscular normal, contudo em situações patológicas a sua acumulação pode ser excessiva (J. Nielsen & Ørtenblad, 2013). Os depósitos de glicogénio podem ser particularmente importantes nas glicogenoses (Filosto et al., 2014).

Gotículas lipídicas surgem como espaços claros ou levemente contrastados, sem membrana limitante. Estes representam as áreas onde os lípidos foram dissolvidos durante o processo de desidratação e inclusão. São encontrados entre as miofibrilhas e com frequência associados às mitocôndrias (van Loon et

al., 2003). Uma quantidade excessiva de lípidos pode ocorrer de forma patológica, em especial na deficiência de carnitina (Gilly, Carrier, & Lamit, 1980). Esta acumulação de lípidos também ocorre com o envelhecimento muscular e está relacionada com as alterações mitocondriais (Crane, Devries, Safdar, Hamadeh, & Tarnopolsky, 2010).

Os grânulos de lipofuscina, com uma localização subsarcoplasmática e perinuclear, ocorrem no músculo normal, mas de uma forma mais intensa nas situações de doença muscular (Papadimitriou & Mastaglia, 1982). Surgem como estruturas redondas ou de forma irregular, com inclusões vesiculares e uma matriz ósmiofila densa e são associados aos processos de envelhecimento celular.

Podem ainda ser encontradas outras estruturas anómalas na célula muscular, como lipopigmento (défice de vit. E) (Neville, Ringel, Guggenheim, Wehling, & Starceovich, 1983), partículas virais “like”, acumulação de actina, corpos zebra (Lake & Wilson, 1975), corpos “fingerprint” (Gómez-Andrés et al., 2015) e vacúolos autofágicos entre outros.

Na avaliação da quantidade dos depósitos de glicogénio, lípidos e lipofuscina, a sua presença foi classificada em ligeira, moderada e intensa. Em relação ao glicogénio os depósitos estavam presentes em todos os doentes, com variação na sua intensidade, mas sem diferença entre os dois grupos em estudo. Os lípidos estavam presentes na quase totalidade dos doentes, com exceção de 2,2% dos doentes com FEPP e 5% dos doentes do grupo de controlo. Observou-se uma diferença entre os dois grupos, com 44,4% dos doentes com FEPP a possuírem depósitos de intensidade moderada, em contraste com 22,5% dos doentes do grupo de controlo. Estas diferenças mostraram ter significado estatístico ( $p=0,033$ ) e são um reflexo da maior disfunção mitocondrial no grupo dos doentes com FEPP.

Os depósitos de lipofuscina são quase uma constante, estão presentes em 75,6% dos doentes do grupo das FEPP e 72,5% dos doentes do grupo de controlo. Não se observou diferença entre os dois grupos.

Com base na diferença entre os resultados da DMO nos dois grupos em estudo, era expectável que se pudessem encontrar diferenças em alguns dos parâmetros estudados, na biópsia óssea. Os parâmetros avaliados na histomorfometria são

designados de estáticos. A realização de histomorfometria dinâmica obriga à marcação com tetraciclina, a qual tem de ser administrada por via oral em duas tomas, espaçadas de cerca de 10 dias, com a primeira toma realizada 15 dias antes da realização da biópsia. Este procedimento era impraticável para o grupo das FEPP, motivo porque não foi realizado. Foi possível constatar uma redução do número e do volume total e trabéculas ósseas, redução da superfície de osteoblastos, mas sem um aumento do número de osteoclastos tal como seria de esperar para esta faixa etária. O padrão de osteoporose nestas idades é resultado fundamentalmente de uma diminuição da formação óssea, ao contrário do que sucede na mulher na fase peri-menopausa, em que a influência da ação dos osteoclastos é mais intensa, com a consequente reabsorção óssea. Entre todos os parâmetros avaliados (área total, área trabecular, área de osteoide e superfície trabecular, superfície osteoblástica, superfície osteoclástica, volume ósseo %, volume osteoide %, superfície osteoblástica %, superfície osteoclástica %), foi identificada na área osteoide uma tendência para a diferença entre os dois grupos, mas apenas a % volume osteoide teve uma diferença com significado estatístico ( $p=0,0326$ ), com o grupo de controlo a ter um valor mais elevado. O facto de se ter obtido diferença estatística na % de volume osteoide e apenas uma tendência para a diferença na superfície osteoide é explicado por a análise tridimensional ser mais fidedigna e refletir de forma mais correta a histologia do osso. Por outro lado, a diferença da % volume osteoide entre os dois grupos em estudo, com o grupo das FEPP a apresentar uma diminuição, é indicador da menor capacidade de formação óssea que ocorre nestes doentes. Essa menor capacidade de formação óssea é responsável pela diminuição da resistência óssea devido à interferência com o processo de remodelação óssea.

### **3.2. Discussão dos resultados da 2ª fase do estudo**

A segunda fase do estudo consistiu na avaliação dos doentes com FEPP por um período de 12 meses, com avaliações ao 1º, 3º, 6º e 12º mês após a fratura. Verificou-se uma perda de 28% dos doentes, valor ligeiramente mais elevado

que o valor máximo da previsão (15-25%) realizada no início do estudo (capítulo IV.1.2.4.1).

O controlo da evolução dos doentes foi baseado no exame radiográfico, identificação de complicações, novos internamentos, novas quedas, novas fraturas, VAS, escala de Parker e Palmer, escala de Katz, escala de Barthel, SPPB e teste “up and go”. Como o objetivo destas avaliações era perceber qual o grau de impacto que a debilidade muscular podia ter na capacidade de recuperação do doente, analisaram-se os resultados em função da força muscular, do IMM e da presença ou ausência de sarcopenia segundo os critérios do EWGSOP.

Na avaliação radiográfica, em 88,9% dos doentes não foram detetadas alterações durante o período de 12 meses. Em 11,1% foram encontradas alterações menores que não interferiram com a consolidação da fratura, não provocaram alterações funcionais ou de recuperação e para as quais não houve necessidade de recorrer a cirurgia para as corrigir. A maioria dos casos descritos está relacionada com o deslizamento do parafuso DHS.

As complicações associadas de forma direta ou indireta à fratura foram encontradas em 13,9% dos doentes, das quais, a mais frequente foi a escara do calcâneo que num dos casos conduziu a realização de amputação. Um doente desenvolveu uma embolia pulmonar por ter parado precocemente a terapêutica anticoagulante.

Ocorreram novos internamentos no período de 12 meses em 13,9% dos doentes. As quedas surgiram em 13,9% dos doentes no período de 12 meses, as quais provocaram fraturas em 5,6% dos doentes. Num estudo envolvendo 273300 doentes com fraturas osteoporóticas, 4,3% tiveram uma segunda fratura no período de um ano, valores similares aos do estudo que agora é apresentado (Bynum et al., 2016).

Na análise da escala de VAS verificou-se um valor médio de 2,3 ao 1º mês com um ligeiro agravamento ao 3º mês (2,7), uma melhoria progressiva ao 6º (2,2) e 12º mês (2,1). Como primeira conclusão destes resultados, pode-se afirmar que do ponto de vista algico o pós-operatório da cirurgia da anca após FEPF condiciona valores de dor relativamente baixos. É interessante constatar que o nível médio de dor é mais baixo ao 1º mês que ao 3º mês o que pode estar

relacionado com a maior atividade que o doente passa a ter por volta do 3º mês, confirmada pelos resultados da escala de Katz e Barthel.

Na avaliação da mobilidade através da escala de Parker e Palmer, foi possível ter como valor de referência a avaliação inicial do estudo, referente à mobilidade prévia à fratura. Constatou-se dessa forma que 63% dos doentes não recuperam o seu estado de mobilidade anterior à fratura. Só 37% recuperam o seu nível de mobilidade pré fratura. Dos 37% que recuperam, 6% atingiram o nível pré-operatório na avaliação efetuada ao 1º mês após a fratura, 9% ao 3º mês, 14% ao 6º mês e 9% ao 12º mês. Assim, parece ser necessário um período de 6 meses pós fratura para que a maior parte dos doentes recupere o seu nível anterior de mobilidade. Este é um dado extremamente importante na orientação sobre o programa de reabilitação a implementar nos doentes após uma FEPP.

Avaliou-se qual o impacto que a força de preensão, o IMM e a sarcopenia poderiam ter na recuperação da mobilidade para os níveis prévios à fratura. Não foi identificada diferença com significado estatístico entre os doentes com e sem força de preensão normal ( $p=0.696$ ), os doentes com e sem IMM normal ( $p=0,450$ ) e entre os doentes com e sem sarcopenia ( $p=1,0000$ ). Foi analisado o impacto que os mesmos fatores poderiam ter na velocidade de recuperação. Os resultados foram semelhantes para o IMM ( $p= 0,6146$ ) e sarcopenia ( $p= 0,1163$ ), mas foram diferentes para a força de preensão, detetando-se uma recuperação mais rápida nos doentes com uma força de preensão normal ( $p= 0,0160$ ).

Na avaliação das AVD através da escala de Katz verificou-se que 17% dos doentes não recuperam o seu nível pré fratura. Dos 83% que recuperam, 19% fizeram-no ao fim de 1º mês, 39% ao fim de 3 meses, 11% ao fim de 6 meses e 14% ao fim de 12 meses. Pode-se por isso afirmar que a grande maioria dos doentes recuperam o seu nível de AVD prévio à fratura e que 58% o atingem ao fim de 3 meses.

Avaliou-se qual o impacto que a força de preensão, o IMM e a sarcopenia poderiam ter na recuperação para os níveis de AVD (avaliados pela escala de Katz) prévios à fratura e não foi identificada diferença com significado estatístico entre os doentes com e sem força de preensão normal ( $p=0.649$ ), os doentes com e sem IMM normal ( $p=1,000$ ) e entre os doentes com e sem sarcopenia ( $p=0,653$ ). Analisou-se ainda o impacto que os mesmos fatores poderiam ter na



velocidade de recuperação das AVD. Também aqui não foram identificadas diferenças para a força de preensão ( $p=0,1931$ ), IMM ( $p= 0,5192$ ) e sarcopenia ( $p= 0,9419$ ).

Na avaliação das AVD através da escala de Barthel constatou-se que 37% dos doentes não recuperam para níveis anteriores à fratura. Este valor é mais elevado que na escala de Katz. Dos 63% que recuperam, 19% atingiram-no ao fim de 1 mês, 25% ao fim de 3 meses, 14% ao fim de 6 meses e 6% ao fim de 12 meses. Assim, 44% dos doentes recuperam nos 3 primeiros meses o nível de AVD anterior à fratura. Este valor é ligeiramente inferior ao da escala de Katz.

Avaliou-se qual o impacto que a força de preensão, o IMM e a sarcopenia poderiam ter na recuperação para os níveis de AVD (avaliados pela escala de Barthel) prévios à fratura. Não se identificou diferença com significado estatístico entre os doentes com e sem força de preensão normal ( $p=0,4526$ ) e entre os doentes com e sem sarcopenia ( $p=0,1262$ ). Entre os doentes com e sem IMM normal encontrou-se uma diferença com significado estatístico ( $p= 0,042$ ), com os doentes com IMM reduzido a terem uma maior percentagem de não recuperação. Avaliou-se ainda o impacto que os mesmos fatores poderiam ter na velocidade de recuperação das AVD. Não foram identificadas diferenças para a força de preensão ( $p=0,253$ ), IMM ( $p= 0,704$ ) e sarcopenia ( $p= 0,253$ ). Comparando os resultados obtidos pela escala de Katz com a de Barthel, esta última parece ter um maior poder discriminativo.

O valor total da SPPB é obtido pela soma das pontuações de cada teste, com uma variação de zero a 12 pontos (Ferrucci et al., 2000; Guralnik, Ferrucci, Simonsick, Salive, & Wallace, 1995; B. W. Penninx et al., 2000). Assim, o resultado pode receber a seguinte classificação:

- 0 a 3 pontos – limitação grave;
- 4 a 6 pontos - limitação moderada;
- 7 a 9 pontos - limitação ligeira;
- 10 a 12 pontos - sem limitação ou mínima.

No estudo de Rolland et al. (2006) a pontuação de 0-6 pontos foi considerada um baixo desempenho (Rolland et al., 2006).

Por razões óbvias não foi possível conhecer os resultados funcionais dos doentes antes da FEPP. Por este motivo a análise dos resultados não foi realizada em função da recuperação mas do desempenho no período pós fratura. Avaliou-se o impacto que a força de preensão, o IMM e a sarcopenia poderiam ter no valor final do SPPB. Os doentes com uma força de preensão normal tiveram um melhor desempenho funcional que os doentes com força de preensão reduzida ( $p=0,0022$ ). O valor médio da pontuação para os doentes com força de preensão normal é de 10,9 pontos o que significa em termos de classificação que não existe limitação ou ela é mínima. Nos doentes com força de preensão reduzida o valor médio é 7,26 o que se encaixa dentro da limitação ligeira.

Entre os doentes com e sem IMM reduzido ( $p=0,6095$ ) e com e sem sarcopenia ( $p=0,1147$ ) não foram identificadas diferenças no resultado do SPPB. Embora exista diferença em termos de pontuação média (com pontuação mais elevada nos doentes com IMM normal e sem sarcopenia), não existe diferença em termos de classificação (com o valor médio da pontuação a pertencer ao nível de limitação ligeira).

### **3.3. Influência das FEPP na institucionalização dos doentes**

Verificou-se um aumento de 7,5% de doentes institucionalizados após a fratura. Provavelmente esta percentagem seria muito maior se o estudo não tivesse os 80 anos como limite máximo de idade para o recrutamento.

### **3.4. Mortalidade**

A mortalidade no prazo de um ano após a fratura, ocorreu em 6% dos doentes. Este valor é bastante mais baixo que aquele que se obteve num estudo prévio realizado no serviço de Ortopedia do Hospital Fernando Fonseca em que o valor foi de 27% dos doentes no período de um ano após a fratura. Um índice de

mortalidade elevado foi demonstrado em vários estudos, com taxas de mortalidade no ano após a fratura que variam entre os 10 e os 45% (Alegre-López, Cordero-Guevara, Alonso-Valdivielso, & Fernández-Melón, 2005; Berggren, Stenvall, Englund, Olofsson, & Gustafson, 2016; Bahman Y Farahmand et al., 2005; Karagiannis et al., 2006; B. L. White, Fisher, & Laurin, 1987). A baixa taxa de mortalidade encontrada neste estudo é facilmente explicada pelo limite de idade dos 80 anos colocado como condição de inclusão. Com idades mais elevadas, a taxa de mortalidade seria muito provavelmente maior, tal como se verifica na quase totalidade dos estudos.

### **3.5. Limitações do estudo**

Existem dois pontos principais que podem ser apontados como limitações do estudo. O primeiro está relacionado com o grupo de controlo. O grupo de controlo ideal seria constituído por indivíduos saudáveis sem fratura. No entanto, na metodologia deste estudo tinha sido decido realizar biópsia muscular e óssea e isso seria impraticável em indivíduos saudáveis, não só por questões éticas como por dificuldade no recrutamento. Foi assim decidido manter a estrutura inicial do projeto adaptando a essa necessidade o grupo de controlo. Pode-se neste momento afirmar que ainda bem que foi tomada essa decisão, pois permitiu chegar ao conhecimento de alterações histopatológicas e ultraestruturais da fibra muscular esquelética, até agora em grande parte desconhecidas, neste grupo de doentes. Dentro das suas condicionantes, os doentes com coxartrose com indicação para realização de artroplastia total da anca constituíram o melhor grupo de controlo, por ser possível efetuar a colheita das biópsias durante o ato cirúrgico.

A outra potencial limitação do estudo está relacionada com a idade dos doentes incluídos. Na realidade, a amostra não é totalmente representativa dos doentes com FEPP. O motivo pelo qual isso sucede está relacionado com o limite de idade de 80 anos que foi colocado como critério de inclusão neste trabalho. Sabe-se que um número significativo de doentes com FEPP tem mais de 80 anos. A média

de idade dos doentes tratados no serviço de Ortopedia do Hospital Fernando Fonseca com FEPP durante o ano de 2015 foi de 81,6 anos, o que indica que uma percentagem importante de doentes tem mais de 80 anos. Aliás, a percentagem de doentes com idade  $\geq 85$  anos durante o ano de 2015 foi de 40,8%. Justifica-se a inclusão deste critério pela possibilidade de se obter um grupo de controlo com idade sobreponível. Por outro lado, o principal objetivo deste trabalho era avaliar o tecido muscular e a sarcopenia minimizando a influência das comorbilidades associadas, o que seria impossível sem o limite de idade colocado. A análise da importância do músculo nos doentes com FEPP seria confundida pela elevada percentagem de doentes com um síndrome de fragilidade no qual também o músculo está envolvido mas não de uma forma isolada.

#### 4. Conclusões:

Tanto quanto é do nosso conhecimento este é o primeiro estudo em que se tenta correlacionar sarcopenia com FEFP com recurso a avaliação funcional e a exames complementares de diagnóstico. Na escassa literatura que existe sobre o tema, foi utilizada como única metodologia a avaliação da massa muscular através de DEXA ou bioimpedância elétrica. A abordagem deste trabalho é ainda mais inédita, por se ter complementado a avaliação clínica (força, massa e desempenho muscular) com a avaliação histológica e ultraestrutural da fibra muscular.

Neste trabalho foi definido como objetivo geral identificar uma possível associação entre as FEFP de etiologia osteoporótica e sarcopenia. Para tal foi utilizado um grupo de controlo com características demográficas (idade e género) idênticas aos do grupo das FEFP, de forma a confirmar que a possível sarcopenia não fosse consequência exclusiva do envelhecimento. Apesar de continuar a não existir consenso quanto à definição de sarcopenia, com a consequente dificuldade em conhecermos a sua verdadeira prevalência, decidiu-se usar a definição EWGSOP o que permitiu verificar que a incidência da sarcopenia era maior nos doentes com FEFP. Parece por isso existir uma associação entre FEFP de etiologia osteoporótica e sarcopenia.

Foram definidos três objetivos específicos maior:

- Avaliar a incidência de sarcopenia e sua repercussão funcional nos doentes com FEFP;
- Caracterizar os fatores associados à doença muscular e óssea;
- Importância da debilidade muscular no prognóstico pós fratura.

A incidência da sarcopenia foi de 40,6% nos doentes com FEFP e 13,9% no grupo de controlo. Pode-se por isso concluir que para além de ocorrer em maior percentagem nos doentes com FEFP, atinge-os num número muito significativo.

Quanto à caracterização dos fatores associados à doença muscular é importante referir que o processo de envelhecimento condiciona o aparecimento de

sarcopenia, contudo existem alguns grupos de idosos mais predispostos a que isso ocorra de forma mais marcada. Dos resultados deste trabalho pode-se concluir que os doentes que desenvolvem FEPP são um desses grupos. Os doentes que sofrem FEPP possuem uma maior debilidade muscular que se traduz por uma menor força de preensão. Embora se tivesse verificado uma diminuição da força muscular nos dois grupos em estudo, esta foi muito mais acentuada no dos doentes com FEPP. Em relação à massa muscular a sua diminuição atingiu cerca de 50% dos doentes, contudo não se detetou predomínio ou inferioridade em qualquer dos grupos em estudo. Pode-se por isso concluir que ao contrário da força muscular a diminuição da massa muscular associada ao envelhecimento não parece ter preferência por algum grupo em especial. Esta constatação também permite concluir que não existe uma correlação direta entre massa muscular e força muscular. A debilidade muscular desde à muito tem sido apontada como um dos principais fatores de risco para o aparecimento de quedas. Este estudo confirmou que os doentes com FEPP têm mais sarcopenia, têm uma menor força muscular e têm maior predisposição para quedas.

O estudo histológico permitiu verificar, tal como se esperava, e tendo em conta a faixa etária da população em estudo, que as fibras tipo 1 predominam largamente sobre as fibras tipo 2. Esta condição é característica do envelhecimento. No entanto os doentes com FEPP têm uma maior quantidade de fibras tipo 1 quando em comparação com o grupo de controlo. Os doentes com FEPP têm também um maior número de fibras COX negativas o que demonstra a existência de uma disfunção mitocondrial mais intensa. Também a presença de agregados hipercromáticos que estão relacionados com as mitocôndrias com localização subsarcoplasmática são mais frequentes no grupo de controlo. As mitocôndrias subsarcoplasmáticas estão aparentemente relacionadas com os processos de biogénese mitocondrial, o que poderá indicar uma menor capacidade de adaptação mitocondrial nos doentes com FEPP. Esta observação em MO foi confirmada em MET pela redução do número de mitocôndrias nos doentes com FEPP. Na MET os doentes com FEPP têm um número mais elevado de depósitos de lípidos. Essa alteração é consequência da disfunção mitocondrial.

Em resumo, pode-se dizer que os doentes com FEPP são mais sarcopénicos, têm menor força de preensão, têm mais quedas, têm mais fibras tipo 1, têm um maior número de fibras COX negativas, as fibras musculares têm menos mitocôndrias e mais depósitos lipídicos o que reflete uma disfunção mitocondrial mais intensa. Existe assim, não só uma redução do número de mitocôndrias nos doentes com FEPP, mas também uma maior disfunção destes organitos celulares.

Não foram identificadas alterações no que diz respeito ao fósforo, magnésio, cálcio e potássio assim como em relação à IL6, hipotético marcador bioquímico para a sarcopenia. Pode por isso afirmar-se não terem qualquer tipo de utilidade no diagnóstico de sarcopenia. O mesmo sucede com a creatinina urinária, outro potencial marcador que não mostrou qualquer interesse no diagnóstico de sarcopenia.

Quanto à caracterização da doença óssea constatou-se que os doentes com FEPP têm valores de DMO e *T score* medidos por DEXA ao nível do punho, coluna lombar e colo do fémur muito mais baixos. Em 41,7% dos doentes com FEPP existem critérios de osteoporose. Constatou-se a existência de uma forte correlação entre a DMO medida ao nível do punho, coluna lombar e extremidade proximal do fémur, facto que permite concluir que a osteoporose associada às fraturas osteoporóticas é uma doença sistémica. É no entanto interessante verificar que quase 60% dos doentes que desenvolvem FEPP não possuem critérios de osteoporose por DEXA. Reforça-se dessa forma a hipótese que motivou a realização deste estudo “um número tão elevado de fraturas ditas osteoporóticas não pode ser explicado exclusivamente com base na osteoporose” (Capítulo II – Introdução) e que o tecido muscular terá um papel importante no seu aparecimento. Esse papel manifesta-se em termos de diminuição da força muscular, da sarcopenia e da maior propensão para quedas, tal como foi confirmado neste estudo.

A avaliação por DEXA permitiu concluir que existe um padrão de DMO diferente entre os doentes com fratura trocantérica e do colo do fémur. Nestas o valor de *T* ao nível do colo é sempre mais baixo do que o valor de *T* ao nível trocântico. Este padrão é também colocado em evidência através do rácio DMO colo /DMO trocânter com o seu valor médio a ser inferior nos doentes com fratura do colo

do fêmur. Esta constatação pode ser utilizada como elemento preditivo do tipo de fratura com base no resultado do DEXA.

Existe uma deficiência generalizada de 25(OH)Vit.D na população estudada. Só 5,6% dos doentes têm valores considerados normais. Ainda assim, os níveis séricos de 25(OH)Vit.D são mais baixos nos doentes que sofreram FEPP, com 66% a terem uma deficiência grave ( $<10\text{ng/mL}$ ). Esta constatação é particularmente importante pelo papel que a vitamina D tem no metabolismo ósseo e sobre o tecido muscular. A Paratormona estava aumentada em 30% do doentes com FEPP, contudo essa alteração não permitiu identificar diferença com o grupo de controlo. Este aumento está provavelmente relacionado com o processo de envelhecimento, tal como foi demonstrado em outros estudos.

A fosfatase alcalina, um dos marcadores de formação óssea tem valores imediatamente após a FEPP, mais elevados mas ainda assim abaixo da normalidade. É conhecido que com o envelhecimento há uma redução do número de osteoblastos e consequente redução da fosfatase alcalina. Quando ocorre uma fratura, os níveis sobem de forma lenta atingindo o valor mais elevado por volta do 1º mês. Neste estudo as colheitas de sangue foram realizadas no dia da fratura motivo porque a fosfatase alcalina embora ligeiramente mais alta que no grupo de controlo ainda assim tinha valores inferiores aos de referência. O mesmo sucede com a osteocalcina. Os N-telepéptidos do colagénio tipo I – NTX, marcador de reabsorção óssea, está aumentado nos doentes com FEPP. Pode-se pois concluir que os doentes que sofrem FEPP têm uma diminuição da formação óssea, acompanhada de um aumento da reabsorção.

A avaliação histomorfométrica do osso, permitiu observar uma redução do número de trabéculas ósseas nos dois grupos em estudo, o que é compatível com a osteoporose identificada por DEXA. A par da redução das trabéculas ósseas identificou-se uma diminuição da superfície dos osteoblastos mas sem aumento do número de osteoclastos. Estes resultados refletem o padrão ósseo característico da faixa etária dos doentes em estudo, em que a osteoporose resulta mais de uma menor formação óssea do que de um aumento da sua destruição. Todos os parâmetros analisados foram similares nos dois grupos,



com exceção da % de volume osteoide, a qual estava mais reduzida no grupo das FEPP. Esta característica é indicadora de uma menor capacidade de formação óssea e tem como consequência uma menor resistência óssea como resultado de uma menor plasticidade óssea por deficiente remodelação. Tendo em conta a faixa etária dos doentes e que a osteoporose secundária era critério de exclusão do estudo, é possível afirmar que o interesse da biópsia óssea é do ponto de vista clínico reduzido. No entanto, do ponto de vista de investigação permitiu demonstrar que a menor formação óssea nos doentes com FEPP é responsável por uma menor remodelação óssea, menor plasticidade do osso e um maior risco de fratura.

O osso e músculo são tecidos que têm uma íntima relação. O processo de envelhecimento envolve uma perda de função de ambos os tecidos. Sarcopenia e osteoporose estão ligados numa perspetiva biológica e funcional e estão relacionados com o aumento de risco de fratura nos idosos. O aumento do risco de fratura nos indivíduos sarcopénicos e osteoporóticos está relacionado com a diminuição da massa muscular, da força, da redução da densidade mineral óssea e da resistência do osso como foi confirmado neste estudo.

A desnutrição é também mais frequente nos doentes com FEPP, como foi demonstrado com o índice RMNI. Também a albumina e a transferrina, elementos usados para calcular o estado nutricional são mais baixos nos doentes com FEPP.

A mortalidade no grupo das FEPP ocorreu em 3 doentes (6%). Dado o número reduzido não foi possível avaliar numa perspetiva estatística o impacto que a debilidade muscular pode ter na mortalidade.

Quanto à capacidade de recuperação da mobilidade (escala de Palmer e Parker) e de desempenho funcional pelo teste SPPB, a avaliação que melhor se correlaciona com o seu resultado é a força de preensão. A presença de uma força de preensão normal é um fator positivo para a recuperação da mobilidade no pós-operatório e um bom desempenho funcional nos testes de SPPB. A recuperação da mobilidade para níveis idênticos aos da fase anterior à fratura só ocorreu em 37% dos doentes e essa recuperação é mais provável que ocorra em doentes com uma força de preensão normal. Quando ocorre uma recuperação para os níveis prévios à fratura, a grande maioria dos doentes demora 6 meses a

atingir esse valor. O índice de massa muscular e a presença de sarcopenia (definição EWGSOP) não tiveram influência na recuperação da mobilidade nem no desempenho no teste SPPB. Na avaliação funcional através do teste “up and go” os resultados parecem ser independentes da força de preensão, índice de massa muscular e presença de sarcopenia.

A recuperação das AVD (Escala de Katz e Barthel) ocorre de forma mais precoce e numa maior percentagem de doentes em comparação com a mobilidade. A recuperação ocorreu em 83% dos doentes na avaliação pela escala de Katz e em 63% na avaliação pela escala de Barthel. A maioria dos doentes que recuperaram os níveis anteriores à fratura, atingem esse nível ao fim de 3 meses após a fratura. Os valores da força de preensão, IMM e presença de sarcopenia não parecem ter influência na recuperação das AVD.

Com base nos resultados deste estudo e tal como foi sugerido no capítulo da introdução, as fraturas ditas osteoporóticas deviam ser designadas de fraturas de fragilidade musculoesquelética ou osteosarcopénicas, de forma a refletir a importância que o tecido muscular esquelético tem na sua etiologia.

## **V. Bibliografia**



## V- Bibliografia

- Abraham, J. A., Whang, J. L., Tumolo, A., Mergia, A., Friedman, J., Gospodarowicz, D., & Fiddes, J. C. (1986). Human basic fibroblast growth factor: nucleotide sequence and genomic organization. *The EMBO Journal*, 5(10), 2523–8. Retrieved from <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1167148&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Abreu, E., Stern, M., & Brotto, M. (2012). Bone-muscle interactions: ASBMR topical meeting, July 2012. *IBMS BoneKEy*. Retrieved from <http://www.nature.com/bonekey/knowledgeenvironment/2012/121219/bonekey2012239/full/bonekey2012239.html>
- Agarwal, E., Miller, M., Yaxley, A., & Isenring, E. (2013). Malnutrition in the elderly: a narrative review. *Maturitas*, 76(4), 296–302. <http://doi.org/10.1016/j.maturitas.2013.07.013>
- Aihie-Sayer, A., Dennison, E. M., Syddall, H. E., Gilbody, H. J., Phillips, D. I. W., & Cooper, C. (2005). Type 2 diabetes, muscle strength, and impaired physical function: the tip of the iceberg? *Diabetes Care*, 28(10), 2541–2542. <http://doi.org/10.2337/diacare.28.10.2541>
- Akesson, K., Vergnaud, P., Delmas, P. D., & Obrant, K. J. (1995). Serum osteocalcin increases during fracture healing in elderly women with hip fracture. *Bone*, 16(4), 427–30. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7605702>
- Alchin, D. R. (2014). Sarcopenia: describing rather than defining a condition. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, 5(4), 265–268. <http://doi.org/10.1007/s13539-014-0156-8>
- Alegre-López, J., Cordero-Guevara, J., Alonso-Valdivielso, J. L., & Fernández-Melón, J. (2005). Factors associated with mortality and functional disability after hip fracture: an inception cohort study. *Osteoporosis International : A Journal Established as Result of Cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, 16(7), 729–36. <http://doi.org/10.1007/s00198-004-1740-0>

- Ali, S., & Garcia, J. M. (2014). Sarcopenia, cachexia and aging: diagnosis, mechanisms and therapeutic options - a mini-review. *Gerontology*, 60(4), 294–305. <http://doi.org/10.1159/000356760>
- Alvarez-Nebreda, M. L., Jiménez, A. B., Rodríguez, P., & Serra, J. A. (2008). Epidemiology of hip fracture in the elderly in Spain. *Bone*, 42(2), 278–85. <http://doi.org/10.1016/j.bone.2007.10.001>
- Alzghoul, M. B., Gerrard, D., Watkins, B. A., & Hannon, K. (2004). Ectopic expression of IGF-I and Shh by skeletal muscle inhibits disuse-mediated skeletal muscle atrophy and bone osteopenia in vivo. *FASEB Journal : Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 18(1), 221–3. <http://doi.org/10.1096/fj.03-0293fje>
- Anastasilakis, A. D., Polyzos, S. A., Makras, P., Gkiomisi, A., Bisbinas, I., Katsarou, A., ... Mantzoros, C. S. (2014). Circulating irisin is associated with osteoporotic fractures in postmenopausal women with low bone mass but is not affected by either teriparatide or denosumab treatment for 3 months. *Osteoporosis International : A Journal Established as Result of Cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, 25(5), 1633–42. <http://doi.org/10.1007/s00198-014-2673-x>
- Araújo, F., Oliveira, A., Pinto, C., & Ribeiro, J. (2007). Validação do Índice de Barthel numa amostra de idosos não institucionalizados. *Revista Portuguesa de Saúde Pública*, 25(2), 59–66. Retrieved from [http://www.ensp.unl.pt/dispositivos-de-apoio/cdi/cdi/sector-de-publicacoes/revista/2000-2008/pdfs/05\\_02\\_2007.pdf](http://www.ensp.unl.pt/dispositivos-de-apoio/cdi/cdi/sector-de-publicacoes/revista/2000-2008/pdfs/05_02_2007.pdf)
- Arden, N. K., Griffiths, G. O., Hart, D. J., Doyle, D. V., & Spector, T. D. (1996). the Association Between Osteoarthritis and Osteoporotic Fracture : the Chingford Study. *British Journal of Rheumatology*, 35(12), 1299–1304.
- Arfken, C. L., Wilson, J. G., & Aronson, S. M. (2001). Retrospective review of selective serotonin reuptake inhibitors and falling in older nursing home residents. *International Psychogeriatrics / IPA*, 13(1), 85–91. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11352338>

- Armamento-Villareal, R., Sadler, C., Napoli, N., Shah, K., Chode, S., Sinacore, D. R., ... Villareal, D. T. (2012). Weight loss in obese older adults increases serum sclerostin and impairs hip geometry but both are prevented by exercise training. *Journal of Bone and Mineral Research : The Official Journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, 27(5), 1215–21.  
<http://doi.org/10.1002/jbmr.1560>
- Armbrecht, G., Belavý, D. L., Gast, U., Bongrazio, M., Touby, F., Beller, G., ... Felsenberg, D. (2010). Resistive vibration exercise attenuates bone and muscle atrophy in 56 days of bed rest: biochemical markers of bone metabolism. *Osteoporosis International : A Journal Established as Result of Cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, 21(4), 597–607.  
<http://doi.org/10.1007/s00198-009-0985-z>
- Armstrong, V., Muzylak, M., & Sunters, A. (2007). Wnt/ $\beta$ -catenin signaling is a component of osteoblastic bone cell early responses to load-bearing and requires estrogen receptor  $\alpha$ . *Journal of Biological ...* Retrieved from <http://www.jbc.org/content/282/28/20715.short>
- Arnadottir, S. A., & Mercer, V. S. (2000). Effects of footwear on measurements of balance and gait in women between the ages of 65 and 93 years. *Physical Therapy*, 80(1), 17–27.
- Arounleut, P., Bialek, P., Liang, L.-F., Upadhyay, S., Fulzele, S., Johnson, M., ... Hamrick, M. W. (2013). A myostatin inhibitor (propeptide-Fc) increases muscle mass and muscle fiber size in aged mice but does not increase bone density or bone strength. *Experimental Gerontology*, 48(9), 898–904.  
<http://doi.org/10.1016/j.exger.2013.06.004>
- Association, O. T. (1996). Fracture and Dislocation Compendium: Orthopaedic Trauma Association, Committee for Coding and Classification. *J Orthop Trauma*, (10), 31.35. Retrieved from [https://scholar.google.pt/scholar?q=+J+Orthop+Trauma+1996%3B+10%3A+pp.+31-35&btnG=&hl=pt-PT&as\\_sdt=0%2C5#0](https://scholar.google.pt/scholar?q=+J+Orthop+Trauma+1996%3B+10%3A+pp.+31-35&btnG=&hl=pt-PT&as_sdt=0%2C5#0)
- Atzler, E., & Lehmann, G. (1932). Über ein neues Verfahren zur Darstellung der Herztätigkeit (Dielektrographie). *Arbeitsphysiologie*, 5(6), 636–680.  
<http://doi.org/10.1007/BF02008706>

- Azhar, A., Lim, C., Kelly, E., O'Rourke, K., Dudeney, S., Hurson, B., & Quinlan, W. (2008). Cost induced by hip fractures. *Irish Medical Journal*, 101(7), 213–5. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18807812>
- Bacon, W. E., Maggi, S., Looker, A., Harris, T., Nair, C. R., Giaconi, J., ... Gonzalez, N. (1996). International comparison of hip fracture rates in 1988-89. *Osteoporosis International : A Journal Established as Result of Cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, 6(1), 69–75. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8845603>
- Bales, C. W., & Ritchie, C. S. (2002). Sarcopenia, weight loss, and nutritional frailty in the elderly. *Annual Review of Nutrition*, 22, 309–23. <http://doi.org/10.1146/annurev.nutr.22.010402.102715>
- Bandyopadhyay, U., Nagy, M., Fenton, W. A., & Horwich, A. L. (2014). Absence of lipofuscin in motor neurons of SOD1-linked ALS mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 111(30), 11055–60. <http://doi.org/10.1073/pnas.1409314111>
- Banu, J., Wang, L., & Kalu, D. N. (2003). Effects of increased muscle mass on bone in male mice overexpressing IGF-I in skeletal muscles. *Calcified Tissue International*, 73(2), 196–201. <http://doi.org/10.1007/s00223-002-1072-z>
- Barbosa-Silva, M. C. G., Barros, A. J. D., Wang, J., Heymsfield, S. B., & Pierson, R. N. (2005). Bioelectrical impedance analysis: population reference values for phase angle by age and sex. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 82(1), 49–52.
- Bartell, S. M., Kim, H.-N., Ambrogini, E., Han, L., Iyer, S., Serra Ucer, S., ... Almeida, M. (2014). FoxO proteins restrain osteoclastogenesis and bone resorption by attenuating H2O2 accumulation. *Nature Communications*, 5, 3773. <http://doi.org/10.1038/ncomms4773>
- Basaria, S., Coviello, A. D., Travison, T. G., Storer, T. W., Farwell, W. R., Jette, A. M., ... Bhasin, S. (2010). Adverse events associated with testosterone administration. *The New England Journal of Medicine*, 363(2), 109–22. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa1000485>



- Batsis, J. A., Mackenzie, T. A., Barre, L. K., Lopez-Jimenez, F., & Bartels, S. J. (2014). Sarcopenia, sarcopenic obesity and mortality in older adults: results from the National Health and Nutrition Examination Survey III. *European Journal of Clinical Nutrition*, 68(9), 1001–7. <http://doi.org/10.1038/ejcn.2014.117>
- Bauer, J., Biolo, G., Cederholm, T., Cesari, M., Cruz-Jentoft, A. J., Morley, J. E., ... Boirie, Y. (2013). Evidence-based recommendations for optimal dietary protein intake in older people: a position paper from the PROT-AGE Study Group. *Journal of the American Medical Directors Association*, 14(8), 542–59. <http://doi.org/10.1016/j.jamda.2013.05.021>
- Bauer, J. M., & Sieber, C. C. (2008). Sarcopenia and frailty: a clinician's controversial point of view. *Experimental Gerontology*, 43(7), 674–8. <http://doi.org/10.1016/j.exger.2008.03.007>
- Baumgartner, R. N., Chumlea, W. C., & Roche, A. F. (1988). Bioelectric impedance phase angle and body composition. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 48(1), 16–23. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3389323>
- Baumgartner, R. N., Koehler, K. M., Gallagher, D., Romero, L., Heymsfield, S. B., Ross, R. R., ... Lindeman, R. D. (1998). Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. *American Journal of Epidemiology*, 147(8), 755–763. <http://doi.org/10.1186/1471-2318-7-5>
- Bean, J. F., Kiely, D. K., Herman, S., Leveille, S. G., Mizer, K., Frontera, W. R., & Fielding, R. A. (2002). The relationship between leg power and physical performance in mobility-limited older people. *Journal of the American Geriatrics Society*, 50(3), 461–7. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11943041>
- Bean, J. F., Kiely, D. K., LaRose, S., Alian, J., & Frontera, W. R. (2007). Is Stair Climb Power a Clinically Relevant Measure of Leg Power Impairments in At-Risk Older Adults? *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 88(5), 604–609. <http://doi.org/10.1016/j.apmr.2007.02.004>
- Bean, N., Bennett, K., & Lehmann, A. (1995). Habitus and hip fracture revisited: skeletal size, strength and cognition rather than thinness? *Age and Ageing*. Retrieved from <http://ageing.oxfordjournals.org/content/24/6/481.short>

- Bechtol, C. O. (1954). Grip test; the use of a dynamometer with adjustable handle spacings. *The Journal of Bone and Joint Surgery. American Volume*, 36-A(4), 820–4; passim. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13174611>
- Beck, F. K., & Rosenthal, T. C. (2002). Prealbumin: a marker for nutritional evaluation. *American Family Physician*, 65(8), 1575–8. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11989633>
- Belavý, D. L., Miokovic, T., Armbrecht, G., Rittweger, J., & Felsenberg, D. (n.d.). Resistive vibration exercise reduces lower limb muscle atrophy during 56-day bed-rest. *Journal of Musculoskeletal & Neuronal Interactions*, 9(4), 225–35. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19949280>
- Beloosesky, Y., Hendel, D., Weiss, A., HersHKovitz, A., Grinblat, J., Pirotsky, A., & Barak, V. (2007). Cytokines and C-reactive protein production in hip-fracture-operated elderly patients. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, 62(4), 420–6. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17452737>
- Bentzinger, C. F., von Maltzahn, J., Dumont, N. A., Stark, D. A., Wang, Y. X., Nhan, K., ... Rudnicki, M. A. (2014). Wnt7a stimulates myogenic stem cell motility and engraftment resulting in improved muscle strength. *The Journal of Cell Biology*, 205(1), 97–111. <http://doi.org/10.1083/jcb.201310035>
- Berardi, E., Annibali, D., Cassano, M., Crippa, S., & Sampaolesi, M. (2014). Molecular and cell-based therapies for muscle degenerations: a road under construction. *Frontiers in Physiology*, 5, 119. <http://doi.org/10.3389/fphys.2014.00119>
- Berg, K., Wood-Dauphinee, S., & Williams, J. (1989). Physiother Canada. *Physiother Canada*, 41(6), 304–11.
- Berggren, M., Stenvall, M., Englund, U., Olofsson, B., & Gustafson, Y. (2016). Co-morbidities, complications and causes of death among people with femoral neck fracture - a three-year follow-up study. *BMC Geriatrics*, 16(1), 120. <http://doi.org/10.1186/s12877-016-0291-5>

- Berry, S. D., Samelson, E. J., Hannan, M. T., McLean, R. R., Lu, M., Cupples, L. A., ... Kiel, D. P. (2007). Second hip fracture in older men and women: the Framingham Study. *Archives of Internal Medicine*, 167(18), 1971–6.  
<http://doi.org/10.1001/archinte.167.18.1971>
- Betro, M. G. (1972). Significance of increased alkaline phosphatase and lactate dehydrogenase activities coincident with normal serum bilirubin. *Clinical Chemistry*, 18(11), 1427–9. Retrieved from  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4652844>
- Bhasin, S., & Jasuja, R. (2009). Selective Androgen Receptor Modulators (SARMs) as Function Promoting Therapies. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, 12(3), 232–40.  
<http://doi.org/10.1097/MCO.0b013e32832a3d79>.Selective
- Bijlsma, A. Y., Meskers, C. G. M., Westendorp, R. G. J., & Maier, A. B. (2012). Chronology of age-related disease definitions: osteoporosis and sarcopenia. *Ageing Research Reviews*, 11(2), 320–4.  
<http://doi.org/10.1016/j.arr.2012.01.001>
- Binkley, N., Krueger, D., & Buehring, B. (2013). What’s in a name revisited: Should osteoporosis and sarcopenia be considered components of “dysmobility syndrome?” *Osteoporosis International*, 24(12), 2955–2959.  
<http://doi.org/10.1007/s00198-013-2427-1>
- Bioelectrical impedance analysis in body composition measurement: National Institutes of Health Technology Assessment Conference Statement. (1996). *The American Journal of Clinical Nutrition*, 64(3 Suppl), 524S–532S.
- Biolo, G., Cederholm, T., & Muscaritoli, M. (2014). Muscle contractile and metabolic dysfunction is a common feature of sarcopenia of aging and chronic diseases: from sarcopenic obesity to cachexia. *Clinical Nutrition (Edinburgh, Scotland)*, 33(5), 737–48.  
<http://doi.org/10.1016/j.clnu.2014.03.007>
- Biomarkers Definitions Working Group. (2001). Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 69(3), 89–95.  
<http://doi.org/10.1067/mcp.2001.113989>

- Birge, S. J. (1993). Osteoporosis and hip fracture. *Clinics in Geriatric Medicine*, 9(1), 69–86. Retrieved from <http://europepmc.org/abstract/med/8443741>
- Bischoff-Ferrari, H. A., Dawson-Hughes, B., Staehelin, H. B., Orav, J. E., Stuck, A. E., Theiler, R., ... Henschkowski, J. (2009). Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 339, b3692. Retrieved from <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2755728&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Bischoff-Ferrari, H. A., Dawson-Hughes, B., Willett, W. C., Staehelin, H. B., Bazemore, M. G., Zee, R. Y., & Wong, J. B. (2004). Effect of Vitamin D on falls: a meta-analysis. *JAMA*, 291(16), 1999–2006. <http://doi.org/10.1001/jama.291.16.1999>
- Bischoff-Ferrari, H. A., Dietrich, T., Orav, E. J., Hu, F. B., Zhang, Y., Karlson, E. W., & Dawson-Hughes, B. (2004). Higher 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with better lower-extremity function in both active and inactive persons aged > or =60 y. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 80(3), 752–8. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15321818>
- Bischoff-Ferrari, H. a., Orav, J. E., Kanis, J. a., Rizzoli, R., Schlögl, M., Staehelin, H. B., ... Dawson-Hughes, B. (2015). Comparative performance of current definitions of sarcopenia against the prospective incidence of falls among community-dwelling seniors age 65 and older. *Osteoporosis International*. <http://doi.org/10.1007/s00198-015-3194-y>
- Bischoff-Ferrari, H. A., Willett, W. C., Orav, E. J., Oray, E. J., Lips, P., Meunier, P. J., ... Dawson-Hughes, B. (2012). A pooled analysis of vitamin D dose requirements for fracture prevention. *The New England Journal of Medicine*, 367(1), 40–9. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa1109617>
- Bloomfield, S. A. (1997). Changes in musculoskeletal structure and function with prolonged bed rest. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 29(2), 197–206. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9044223>
- Boadella, J. M., Kuijer, P. P., Sluiter, J. K., & Frings-Dresen, M. H. (2005). Effect of self-selected handgrip position on maximal handgrip strength. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 86(2), 328–31. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15706562>

- Bogl, L., Latvala, A., & Kaprio, J. (2011). An investigation into the relationship between soft tissue body composition and bone mineral density in a young adult twin sample. *Journal of Bone and ...* Retrieved from <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jbmr.192/full>
- Bohannon, R. W. (2001a). Adoption of hand-held dynamometry. *Perceptual and Motor Skills*, 92(1), 150. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11322579>
- Bohannon, R. W. (2001b). Dynamometer measurements of hand-grip strength predict multiple outcomes. *Perceptual and Motor Skills*, 93(2), 323–8. <http://doi.org/10.2466/pms.2001.93.2.323>
- Boirie, Y. (2009). Physiopathological mechanism of sarcopenia. *The Journal of Nutrition, Health & Aging*, 13(8), 717–23. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19657556>
- Boirie, Y., Morio, B., Caumon, E., & Cano, N. J. (2014). Nutrition and protein energy homeostasis in elderly. *Mechanisms of Ageing and Development*, 136–137, 76–84. <http://doi.org/10.1016/j.mad.2014.01.008>
- Bonjour, J. P., Schurch, M. A., & Rizzoli, R. (1996). Nutritional aspects of hip fractures. *Bone*, 18(3 Suppl), 139S–144S. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8777079>
- Boonen, S., Broos, P., & Dequeker, J. (1996). Age-related factors in the pathogenesis of senile (Type II) femoral neck fractures. *American Journal of Orthopedics (Belle Mead, N.J.)*, 25(3), 198–204. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8775696>
- Boonen, S., Broos, P., & Haentjens, P. (1999). Factors associated with hip fracture occurrence in old age. Implications in the postsurgical management. *Acta Chirurgica Belgica*, 99(4), 185–9. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10499393>
- Boonen, S., Dequeker, J., & Pelemans, W. (1993). Risk factors for falls as a cause of hip fracture in the elderly. *Acta Clinica Belgica*, 48(3), 190–4. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8396300>

- Boonen, S., Lips, P., Bouillon, R., Bischoff-Ferrari, H. A., Vanderschueren, D., & Haentjens, P. (2007). Need for additional calcium to reduce the risk of hip fracture with vitamin d supplementation: evidence from a comparative metaanalysis of randomized controlled trials. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 92(4), 1415–23.  
<http://doi.org/10.1210/jc.2006-1404>
- Booth, F. W., Roberts, C. K., & Laye, M. J. (2012). Lack of exercise is a major cause of chronic diseases. *Comprehensive Physiology*, 2(2), 1143–211.  
<http://doi.org/10.1002/cphy.c110025>
- Boström, P., Wu, J., Jedrychowski, M. P., Korde, A., Ye, L., Lo, J. C., ... Spiegelman, B. M. (2012). A PGC1- $\alpha$ -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature*, 481(7382), 463–8.  
<http://doi.org/10.1038/nature10777>
- Bouxsein, M. L. (2003). Bone quality: where do we go from here? *Osteoporosis International : A Journal Established as Result of Cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, 14 Suppl 5, S118–27.  
<http://doi.org/10.1007/s00198-003-1489-x>
- Boyd, H., & Anderson, L. (1961). Management of unstable trochanteric fractures. *Surg Gynecol Obstet*, 112, 633–638. Retrieved from  
[https://scholar.google.pt/scholar?q=Boyd+H.B.%2C+and+Anderson+L.D.%3A+Management+of+unstable+trochanteric+fractures.+Surg+Gynecol+Obstet+1961%3B+112%3A+pp.+633-638&btnG=&hl=pt-PT&as\\_sdt=0%2C5#0](https://scholar.google.pt/scholar?q=Boyd+H.B.%2C+and+Anderson+L.D.%3A+Management+of+unstable+trochanteric+fractures.+Surg+Gynecol+Obstet+1961%3B+112%3A+pp.+633-638&btnG=&hl=pt-PT&as_sdt=0%2C5#0)
- Boyd, H. B., & Griffin, L. L. (1949). Classification and treatment of trochanteric fractures. *Archives of Surgery (Chicago, Ill. : 1920)*, 58(6), 853–66. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18150846>
- Bozic, K. J., Lau, E., Kurtz, S., Ong, K., Rubash, H., Vail, T. P., & Berry, D. J. (2012). Patient-related risk factors for periprosthetic joint infection and postoperative mortality following total hip arthroplasty in Medicare patients. *The Journal of Bone and Joint Surgery. American Volume*, 94(9), 794–800. <http://doi.org/10.2106/JBJS.K.00072>

- Brandão, C., & Hauache, O. (2005). Manual de doenças ósteometabólicas. *Cap. VI. Disponível Em: Http://www. Fleury. Com. Br. ....* Retrieved from [https://scholar.google.pt/scholar?q=Brand%C3%A3o%2C+C.+%282005%29+Densitometria+%C3%93ssea.+Manual+de+Doen%C3%A7as+Osteo+Metabolicas%2C5p.URL%3Ahttp%3A%2F%2Fwww.fleury.com.br%2Fhtmls%2Fcdrom%2Fcapitulo3\\_impressao.ht+m&btnG=&hl=pt-PT&as\\_sdt=0%2C5#0](https://scholar.google.pt/scholar?q=Brand%C3%A3o%2C+C.+%282005%29+Densitometria+%C3%93ssea.+Manual+de+Doen%C3%A7as+Osteo+Metabolicas%2C5p.URL%3Ahttp%3A%2F%2Fwww.fleury.com.br%2Fhtmls%2Fcdrom%2Fcapitulo3_impressao.ht+m&btnG=&hl=pt-PT&as_sdt=0%2C5#0)
- Brent, A., Braun, T., & Tabin, C. (2005). Genetic analysis of interactions between the somitic muscle, cartilage and tendon cell lineages during mouse development. *Development*. Retrieved from <http://dev.biologists.org/content/132/3/515.short>
- Britto, E. P. De, & Mesquita, E. T. (2008). Bioimpedância Elétrica Aplicada à Insuficiência Cardíaca. *Revista SOCERJ*, 21(3), 178–183.
- Broholm, C., Mortensen, O. H., Nielsen, S., Akerstrom, T., Zankari, A., Dahl, B., & Pedersen, B. K. (2008). Exercise induces expression of leukaemia inhibitory factor in human skeletal muscle. *The Journal of Physiology*, 586(8), 2195–201. <http://doi.org/10.1113/jphysiol.2007.149781>
- Brooke, M. H., & Kaiser, K. K. (1970). Muscle fiber types: how many and what kind? *Archives of Neurology*, 23(4), 369–79. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4248905>
- Brunk, U. T., & Terman, A. (2002). Lipofuscin: mechanisms of age-related accumulation and influence on cell function. *Free Radical Biology & Medicine*, 33(5), 611–9. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12208347>
- Buchner, D. M., & Larson, E. B. (1987). Falls and fractures in patients with Alzheimer-type dementia. *JAMA*, 257(11), 1492–5. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3820464>
- Buchner, D. M., Larson, E. B., Wagner, E. H., Koepsell, T. D., & de Lateur, B. J. (1996). Evidence for a non-linear relationship between leg strength and gait speed. *Age and Ageing*, 25(5), 386–91. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8921145>

- Buehring, B., & Binkley, N. (2013). Myostatin--the holy grail for muscle, bone, and fat? *Current Osteoporosis Reports*, 11(4), 407–14.  
<http://doi.org/10.1007/s11914-013-0160-5>
- Bukhari, M. (2009). The National Osteoporosis Guideline Group's new guidelines: what is new? *Rheumatology (Oxford, England)*, 48(4), 327–9.  
<http://doi.org/10.1093/rheumatology/ken454>
- Bunout, D., de la Maza, M. P., Barrera, G., Leiva, L., & Hirsch, S. (2011). Association between sarcopenia and mortality in healthy older people. *Australasian Journal on Ageing*, 30(2), 89–92. <http://doi.org/10.1111/j.1741-6612.2010.00448.x>
- Burgers, P. T. P. W., Hoogendoorn, M., Van Woensel, E. A. C., Poolman, R. W., Bhandari, M., Patka, P., & Van Lieshout, E. M. M. (2016). Total medical costs of treating femoral neck fracture patients with hemi- or total hip arthroplasty: a cost analysis of a multicenter prospective study. *Osteoporosis International : A Journal Established as Result of Cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. <http://doi.org/10.1007/s00198-016-3484-z>
- Burr, D. B. (1997). Muscle strength, bone mass, and age-related bone loss. *Journal of Bone and Mineral Research : The Official Journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, 12(10), 1547–51.  
<http://doi.org/10.1359/jbmr.1997.12.10.1547>
- Bynum, J. P. W., Bell, J.-E., Cantu, R. V, Wang, Q., McDonough, C. M., Carmichael, D., ... Tosteson, A. N. A. (2016). Second fractures among older adults in the year following hip, shoulder, or wrist fracture. *Osteoporosis International : A Journal Established as Result of Cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, 27(7), 2207–15. <http://doi.org/10.1007/s00198-016-3542-6>
- Calloway, D. H., & Zanni, E. (1980). Energy elderly energy expenditure of elderly men. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 33(October), 2088–2092.
- Calvani, R., Joseph, A., & Bossola, M. (2013). Mitochondrial pathways in sarcopenia of aging and disuse muscle atrophy. *Biological Chemistry*, 394(3), 393–414. <http://doi.org/10.1515/hsz-2012-0247>. Mitochondrial



- Calvani, R., Miccheli, A., Landi, F., Bossola, M., Leeuwenburgh, C., Sieber, C. C., & Bernabei, R. (2009). Current nutritional recommendations and novel dietary strategies to manage sarcopenia. *The Journal of Frailty & Aging*, 2(1), 38–53.
- Camerino, C., Zayzafoon, M., Rymaszewski, M., Heiny, J., Rios, M., & Hauschka, P. V. (2012). Central depletion of brain-derived neurotrophic factor in mice results in high bone mass and metabolic phenotype. *Endocrinology*, 153(11), 5394–405. <http://doi.org/10.1210/en.2012-1378>
- Campbell, A. J., Borrie, M. J., & Spears, G. F. (1989). Risk factors for falls in a community-based prospective study of people 70 years and older. *Journal of Gerontology*, 44(4), M112–7. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2738307>
- Campbell, A. J., Diep, C., Reinken, J., & McCosh, L. (1985). Factors predicting mortality in a total population sample of the elderly. *Journal of Epidemiology and Community Health*, 39(4), 337–42. Retrieved from <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1052468&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Campbell, A. J., Robertson, M. C., Gardner, M. M., Norton, R. N., & Buchner, D. M. (1999). Psychotropic medication withdrawal and a home-based exercise program to prevent falls: a randomized, controlled trial. *Journal of the American Geriatrics Society*, 47(7), 850–3. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10404930>
- Cao, J. J. (2011). Effects of obesity on bone metabolism. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*, 6, 30. <http://doi.org/10.1186/1749-799X-6-30>
- Cappola, A. R., Arnold, A. M., Wulczyn, K., Carlson, M., Robbins, J., & Psaty, B. M. (2015). Thyroid function in the euthyroid range and adverse outcomes in older adults. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 100(3), 1088–96. <http://doi.org/10.1210/jc.2014-3586>
- Carpenter, S., Karpati, G. (2001). Pathology of skeletal muscle, 2nd ed. Oxford University Press, New York
- Cashman, K. D. (2002). Calcium intake, calcium bioavailability and bone health. *The British Journal of Nutrition*, 87 Suppl 2, S169–77. <http://doi.org/10.1079/BJNBJN/2002534>

- Cauley, J. A., Lui, L.-Y., Genant, H. K., Salamone, L., Browner, W., Fink, H. A., ... Cummings, S. R. (2009). Risk factors for severity and type of the hip fracture. *Journal of Bone and Mineral Research : The Official Journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, 24(5), 943–55.  
<http://doi.org/10.1359/jbmr.081246>
- Cavalier, E., Bergmann, P., Bruyère, O., Delanaye, P., Durnez, A., Devogelaer, J.-P., ... Body, J.-J. (2016). The role of biochemical of bone turnover markers in osteoporosis and metabolic bone disease: a consensus paper of the Belgian Bone Club. *Osteoporosis International : A Journal Established as Result of Cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, 27(7), 2181–95.  
<http://doi.org/10.1007/s00198-016-3561-3>
- Cawthon, P. M., Fullman, R. L., Marshall, L., Mackey, D. C., Fink, H. A., Cauley, J. A., ... Ensrud, K. E. (2008). Physical performance and risk of hip fractures in older men. *Journal of Bone and Mineral Research : The Official Journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, 23(7), 1037–44.  
<http://doi.org/10.1359/jbmr.080227>
- Ceddia, R. B., William, W. N., & Curi, R. (2001). The response of skeletal muscle to leptin. *Frontiers in Bioscience : A Journal and Virtual Library*, 6, D90–7.  
Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11145919>
- Cederholm, T., Cruz-Jentoft, a. J., & Maggi, S. (2013). Sarcopenia and fragility fractures. *European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine*, 49(1), 111–117.
- Cesari, M., Fielding, R. a., Pahor, M., Goodpaster, B., Hellerstein, M., van Kan, G. a., ... Zamboni, M. (2012). Biomarkers of sarcopenia in clinical trials- recommendations from the International Working Group on Sarcopenia. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, 3(3), 181–190.  
<http://doi.org/10.1007/s13539-012-0078-2>

- Cesari, M., Kritchevsky, S. B., Newman, A. B., Simonsick, E. M., Harris, T. B., Penninx, B. W., ... Pahor, M. (2009). Added value of physical performance measures in predicting adverse health-related events: results from the Health, Aging And Body Composition Study. *Journal of the American Geriatrics Society*, 57(2), 251–9. <http://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2008.02126.x>
- Cesari, M., Kritchevsky, S. B., Nicklas, B. J., Penninx, B. W. H. J., Holvoet, P., Koh-Banerjee, P., ... Pahor, M. (2005). Lipoprotein peroxidation and mobility limitation: results from the Health, Aging, and Body Composition Study. *Archives of Internal Medicine*, 165(18), 2148–54. <http://doi.org/10.1001/archinte.165.18.2148>
- Cesari, M., Landi, F., Vellas, B., Bernabei, R., & Marzetti, E. (2014). Sarcopenia and physical frailty: two sides of the same coin. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 6, 192. <http://doi.org/10.3389/fnagi.2014.00192>
- Cesari, M., Penninx, B. W. J. H., Lauretani, F., Russo, C. R., Carter, C., Bandinelli, S., ... Ferrucci, L. (2004). Hemoglobin levels and skeletal muscle: results from the InCHIANTI study. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, 59(3), 249–54. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15031309>
- Chan, M., Adler, B., Green, D., & Rubin, C. (2012). Bone structure and B-cell populations, crippled by obesity, are partially rescued by brief daily exposure to low-magnitude mechanical signals. *The FASEB Journal*. Retrieved from <http://www.fasebj.org/content/26/12/4855.short>
- Chang, J. T., Morton, S. C., Rubenstein, L. Z., Mojica, W. A., Maglione, M., Suttorp, M. J., ... Shekelle, P. G. (2004). Interventions for the prevention of falls in older adults: systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 328(7441), 680. <http://doi.org/10.1136/bmj.328.7441.680>

- Chang, K. P., Center, J. R., Nguyen, T. V., & Eisman, J. A. (2004). Incidence of hip and other osteoporotic fractures in elderly men and women: Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study. *Journal of Bone and Mineral Research : The Official Journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, 19(4), 532–6. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15005838>
- Charlson, M. E., Pompei, P., Ales, K. L., & MacKenzie, C. R. (1987). A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *Journal of Chronic Diseases*, 40(5), 373–83. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3558716>
- Charlson, M., Szatrowski, T. P., Peterson, J., & Gold, J. (1994). Validation of a combined comorbidity index. *Journal of Clinical Epidemiology*, 47(11), 1245–51. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7722560>
- Chen, J. L., Walton, K. L., Winbanks, C. E., Murphy, K. T., Thomson, R. E., Makanji, Y., ... Gregorevic, P. (2014). Elevated expression of activins promotes muscle wasting and cachexia. *FASEB Journal : Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 28(4), 1711–23. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24378873>
- Cheng, S. Y., Levy, A. R., Lefavre, K. A., Guy, P., Kuramoto, L., & Sobolev, B. (2011). Geographic trends in incidence of hip fractures: a comprehensive literature review. *Osteoporosis International : A Journal Established as Result of Cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, 22(10), 2575–86. <http://doi.org/10.1007/s00198-011-1596-z>
- Chevalley, T., Guille, E., Herrmann, F. R., Hoffmeyer, P., Rapin, C.-H., & Rizzoli, R. (2007). Incidence of hip fracture over a 10-year period (1991-2000): reversal of a secular trend. *Bone*, 40(5), 1284–9. <http://doi.org/10.1016/j.bone.2006.12.063>
- Chien, M.-Y., Huang, T.-Y., & Wu, Y.-T. (2008). Prevalence of sarcopenia estimated using a bioelectrical impedance analysis prediction equation in community-dwelling elderly people in Taiwan. *Journal of the American Geriatrics Society*, 56(9), 1710–5. <http://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2008.01854.x>

- Chilibeck, P. D., Bell, G. J., Socha, T., & Martin, T. (1998). The effect of aerobic exercise training on the distribution of succinate dehydrogenase activity throughout muscle fibres. *Canadian Journal of Applied Physiology = Revue Canadienne de Physiologie Appliquée*, 23(1), 74–86. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9494741>
- Cho, T.-J., Gerstenfeld, L. C., & Einhorn, T. A. (2002). Differential temporal expression of members of the transforming growth factor beta superfamily during murine fracture healing. *Journal of Bone and Mineral Research : The Official Journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, 17(3), 513–20. <http://doi.org/10.1359/jbmr.2002.17.3.513>
- Chow, J. W., Fox, S., Jagger, C. J., & Chambers, T. J. (1998). Role for parathyroid hormone in mechanical responsiveness of rat bone. *The American Journal of Physiology*, 274(1 Pt 1), E146–54. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9458760>
- Christodoulou, N. A., & Dretakis, E. K. Significance of muscular disturbances in the localization of fractures of the proximal femur. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, (187), 215–7. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6744720>
- Ciani, C., Doty, S. B., & Fritton, S. P. (2009). An effective histological staining process to visualize bone interstitial fluid space using confocal microscopy. *Bone*, 44(5), 1015–7. <http://doi.org/10.1016/j.bone.2009.01.376>
- Clark, B. C., & Manini, T. M. (2008). Sarcopenia ≠ Dynapenia. *Journal of Gerontology*, 63(8), 829–834.
- Clark, P., Lavielle, P., Franco-Marina, F., Ramírez, E., Salmerón, J., Kanis, J. A., & Cummings, S. R. (2005). Incidence rates and life-time risk of hip fractures in Mexicans over 50 years of age: a population-based study. *Osteoporosis International : A Journal Established as Result of Cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, 16(12), 2025–30. <http://doi.org/10.1007/s00198-005-1991-4>

- Clarke, M. S., & Feeback, D. L. (1996). Mechanical load induces sarcoplasmic wounding and FGF release in differentiated human skeletal muscle cultures. *FASEB Journal : Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 10(4), 502–9. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8647349>
- Clarke, M. S., Khakee, R., & McNeil, P. L. (1993). Loss of cytoplasmic basic fibroblast growth factor from physiologically wounded myofibers of normal and dystrophic muscle. *Journal of Cell Science*, 106 ( Pt 1, 121–33. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8270618>
- Clemson, L., Cumming, R. G., Kendig, H., Swann, M., Heard, R., & Taylor, K. (2004). The effectiveness of a community-based program for reducing the incidence of falls in the elderly: a randomized trial. *Journal of the American Geriatrics Society*, 52(9), 1487–94. <http://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2004.52411.x>
- Clemson, L., Cumming, R. G., & Roland, M. (1996). Case-control study of hazards in the home and risk of falls and hip fractures. *Age and Ageing*, 25(2), 97–101. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8670535>
- Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults--The Evidence Report. National Institutes of Health. (1998). *Obesity Research*, 6 Suppl 2, 51S–209S. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9813653>
- Close, J., Ellis, M., Hooper, R., Glucksman, E., Jackson, S., & Swift, C. (1999). Prevention of falls in the elderly trial (PROFET): a randomised controlled trial. *Lancet*, 353(9147), 93–7. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)06119-4](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)06119-4)
- Coggan, A. R., Spina, R. J., King, D. S., Rogers, M. A., Rogers, M. A., Brown, M., ... Holloszy, J. O. (1992). Histochemical and Enzymatic Comparison of the Gastrocnemius Muscle of Young and Elderly Men and Women. *Journal of Gerontology*, 47(3), B71–B76. <http://doi.org/10.1093/geronj/47.3.B71>
- Cogswell, A. M., Stevens, R. J., & Hood, D. A. (1993). Properties of skeletal muscle mitochondria isolated from subsarcolemmal and intermyofibrillar regions. *The American Journal of Physiology*, 264(2 Pt 1), C383–9. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8383431>

- Cohen, G., Zalomonson, S., & Press, Y. (2015). Prevalence of orthostatic hypotension in the unselected ambulatory population of persons aged 65 years old and above. *Blood Pressure*, 24(5), 298–305.  
<http://doi.org/10.3109/08037051.2015.1066998>
- Cole, Z. A., Dennison, E. M., & Cooper, C. (2008). Osteoporosis epidemiology update. *Current Rheumatology Reports*, 10(2), 92–6. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18460262>
- Colón-Emeric, C., Kuchibhatla, M., Pieper, C., Hawkes, W., Fredman, L., Magaziner, J., ... Lyles, K. W. (2003). The contribution of hip fracture to risk of subsequent fractures: data from two longitudinal studies. *Osteoporosis International : A Journal Established as Result of Cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, 14(11), 879–83. <http://doi.org/10.1007/s00198-003-1460-x>
- Conley, K. E., Jubrias, S. A., & Esselman, P. C. (2000). Oxidative capacity and ageing in human muscle. *The Journal of Physiology*, 526 Pt 1(Pt 1), 203–10. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10878112>
- Cooper, A. (1973). A Treatise on Dislocations and on Fractures of the Joints: Fractures of the Neck of the Thigh-bone. *Clinical Orthopaedics and Related Research*. Retrieved from [http://journals.lww.com/corr/Citation/1973/05000/A\\_Treatise\\_on\\_Dislocations\\_and\\_on\\_Fractures\\_of\\_the.2.aspx](http://journals.lww.com/corr/Citation/1973/05000/A_Treatise_on_Dislocations_and_on_Fractures_of_the.2.aspx)
- Cooper, C., Barker, D. J., Morris, J., & Briggs, R. S. (1987). Osteoporosis, falls, and age in fracture of the proximal femur. *British Medical Journal (Clinical Research Ed.)*, 295(6589), 13–5. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3113595>
- Cooper, C., Barker, D. J., & Wickham, C. (1988). Physical activity, muscle strength, and calcium intake in fracture of the proximal femur in Britain. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 297(6661), 1443–6. Retrieved from <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1835123&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

- Cooper, C., Campion, G., & Melton, L. J. (1992). Hip fractures in the elderly: a world-wide projection. *Osteoporosis International : A Journal Established as Result of Cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, 2(6), 285–9. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1421796>
- Cooper, C., & Melton, L. 3rd. (1992). Epidemiology of osteoporosis. *Trends Endocrinol Metab*, 3(6), 224–9.
- Cooper, J. M., Mann, V. M., Schapira, A. H. V., Adelman, R., Saul, R. L., Ames, B. N., ... Wei, Y. H. (1992). Analyses of mitochondrial respiratory chain function and mitochondrial DNA deletion in human skeletal muscle: Effect of ageing. *Journal of the Neurological Sciences*, 113(1), 91–98. [http://doi.org/10.1016/0022-510X\(92\)90270-U](http://doi.org/10.1016/0022-510X(92)90270-U)
- Cooper, R., Kuh, D., Cooper, C., Gale, C. R., Lawlor, D. A., Matthews, F., & Hardy, R. (2011). Objective measures of physical capability and subsequent health: a systematic review. *Age and Ageing*, 40(1), 14–23. Retrieved from <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3000177&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Costa, E., Porto, C., & Almeida, J. (2005). *Semiologia do idoso. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan*. Retrieved from <https://scholar.google.pt/scholar?hl=pt-PT&q=Costa+EFA,+Porto+CC,+Almeida+JC,+Cipullo+JP,+Martin+JFV.+Semiologia+do+idoso.+In:+Porto+CC,+organizador.+Semiologia+médica.+Rio+de+Janeiro:+Editora+Guanabara+Koogan;+2002.+p.+166-97.&btnG=&>
- Coupland, C., Wood, D., & Cooper, C. (1993). Physical inactivity is an independent risk factor for hip fracture in the elderly. *Journal of Epidemiology and Community Health*, 47(6), 441–3. Retrieved from <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1059855&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Crane, J. D., Devries, M. C., Safdar, A., Hamadeh, M. J., & Tarnopolsky, M. A. (2010). The effect of aging on human skeletal muscle mitochondrial and intramyocellular lipid ultrastructure. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 65(2), 119–128. <http://doi.org/glp179> [pii]\r10.1093/gerona/glp179



- Crepaldi, G., & Maggi, S. (2005). Sarcopenia and osteoporosis: A hazardous duet. *Journal of Endocrinological Investigation*, 28(10 Suppl), 66–8. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16550726>
- Crescenzo, R., Bianco, F., Mazzoli, A., Giacco, A., Liverini, G., & Iossa, S. (2015). Skeletal muscle mitochondrial energetic efficiency and aging. *International Journal of Molecular Sciences*, 16(5), 10674–85. <http://doi.org/10.3390/ijms160510674>
- Crosby, C. A., Wehbe, M. A., & Mawr, B. (1994). Hand strength: normative values. *The Journal of Hand Surgery*, 19(4), 665–70. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7963331>
- Crujeiras, A. B., Pardo, M., & Casanueva, F. F. (2015). Irisin: “fat” or artefact. *Clinical Endocrinology*, 82(4), 467–74. <http://doi.org/10.1111/cen.12627>
- Cruz-Jentoft, A. J., Baeyens, J. P., Bauer, J. M., Boirie, Y., Cederholm, T., Landi, F., ... Zamboni, M. (2010). Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis. *Age and Ageing*, 39(4), 412–423. <http://doi.org/10.1093/ageing/afq034>
- Cruz-Jentoft, A. J., Landi, F., Topinková, E., & Michel, J.-P. (2010). Understanding sarcopenia as a geriatric syndrome. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, 13(1), 1–7. <http://doi.org/10.1097/MCO.0b013e328333c1c1>
- Cullen, M.J., Mastaglia, F.L. (1982). Pathological reactions of skeletal muscle. In: Mastaglia FL, Walton J (eds) *Skeletal muscle pathology*. Churchill Livingstone, London, pp 88–139
- Cumming, R. G., & Klineberg, R. J. (1994). Fall frequency and characteristics and the risk of hip fractures. *Journal of the American Geriatrics Society*, 42(7), 774–8. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8014355>
- Cumming, R. G., Klineberg, R., & Katelaris, A. (1996). Cohort study of risk of institutionalisation after hip fracture. *Australian and New Zealand Journal of Public Health*, 20(6), 579–82. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9117962>

- Cummings, S. R., Kelsey, J. L., Nevitt, M. C., & O'Dowd, K. J. (1985). Epidemiology of osteoporosis and osteoporotic fractures. *Epidemiologic Reviews*, 7, 178–208. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3902494>
- Cummings, S. R., & Melton, L. J. (2002). Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. *Lancet*, 359(9319), 1761–7. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)08657-9](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)08657-9)
- Cummings, S. R., & Nevitt, M. C. (1989). A hypothesis: the causes of hip fractures. *Journal of Gerontology*, 44(4), M107–11. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2738306>
- Cummings, S. R., Nevitt, M. C., Browner, W. S., Stone, K., Fox, K. M., Ensrud, K. E., ... Vogt, T. M. (1995). Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *The New England Journal of Medicine*, 332(12), 767–73. <http://doi.org/10.1056/NEJM199503233321202>
- Czerwinski, E., Kanis, J. A., Trybulec, B., Johansson, H., Borowy, P., & Osieleńec, J. (2009). The incidence and risk of hip fracture in Poland. *Osteoporosis International : A Journal Established as Result of Cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, 20(8), 1363–7. <http://doi.org/10.1007/s00198-008-0787-8>
- D'Andrea, M. R., Nagele, R. G., Gumula, N. A., Reiser, P. A., Polkovitch, D. A., Hertzog, B. M., & Andrade-Gordon, P. (2002). Lipofuscin and Abeta42 exhibit distinct distribution patterns in normal and Alzheimer's disease brains. *Neuroscience Letters*, 323(1), 45–9. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11911987>
- Dailiana, Z., Papakostidou, I., Varitimidis, S., Michalitsis, S., Veloni, A., & Malizos, K. (2013). Surgical treatment of hip fractures: factors influencing mortality. *Hippokratia*, 17(3), 252–7. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24470737>
- Dallas, S. L., Prideaux, M., & Bonewald, L. F. (2013). The osteocyte: an endocrine cell ... and more. *Endocrine Reviews*, 34(5), 658–90. <http://doi.org/10.1210/er.2012-1026>

- Dardevet, D., Savary-Auzeloux, I., Remond, D., Mosoni, L., Marzetti, E., Buford, T. W., ... Ulfhake, B. (2012). Commentaries on Viewpoint: Muscle atrophy is not always sarcopenia. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md. : 1985)*, 113(4), 680–4. <http://doi.org/10.1152/jappphysiol.00667.2012>
- Dargent-Molina, P., Schott, A. M., Hans, D., Favier, F., Grandjean, H., Baudoin, C., ... Bréart, G. (1999). Separate and Combined Value of Bone Mass and Gait Speed Measurements in Screening for Hip Fracture Risk: Results from the EPIDOS Study. *Osteoporosis International*, 9(2), 188–192. <http://doi.org/10.1007/s001980050134>
- Daugaard, C. L., Jørgensen, H. L., Riis, T., Lauritzen, J. B., Duus, B. R., & van der Mark, S. (2012). Is mortality after hip fracture associated with surgical delay or admission during weekends and public holidays? A retrospective study of 38,020 patients. *Acta Orthopaedica*, 83(6), 609–13. <http://doi.org/10.3109/17453674.2012.747926>
- Davison, J., Brady, S., & Kenny, R. A. (2005). 24-hour ambulatory electrocardiographic monitoring is unhelpful in the investigation of older persons with recurrent falls. *Age and Ageing*, 34(4), 382–6. <http://doi.org/10.1093/ageing/afi108>
- Dawidowicz, J., Szotek, S., Matysiak, N., Mielańczyk, Ł., & Maksymowicz, K. (2015). Electron microscopy of human fascia lata: focus on telocytes. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 19(10), 2500–6. <http://doi.org/10.1111/jcmm.12665>
- Day, L., Fildes, B., Gordon, I., Fitzharris, M., Flamer, H., & Lord, S. (2002). Randomised factorial trial of falls prevention among older people living in their own homes. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 325(7356), 128. Retrieved from <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=117228&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- De Pina, M. F., Alves, S. M., Barbosa, M., & Barros, H. (2008). Hip fractures cluster in space: An epidemiological analysis in Portugal. *Osteoporosis International*, 19(12), 1797–1804. <http://doi.org/10.1007/s00198-008-0623-1>

- Delmonico, M. J., Harris, T. B., Lee, J.-S., Visser, M., Nevitt, M., Kritchevsky, S. B., ... Newman, A. B. (2007). Alternative definitions of sarcopenia, lower extremity performance, and functional impairment with aging in older men and women. *Journal of the American Geriatrics Society*, 55(5), 769–74.  
<http://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2007.01140.x>
- Demontis, F., Piccirillo, R., Goldberg, A. L., & Perrimon, N. (2013). The influence of skeletal muscle on systemic aging and lifespan. *Aging Cell*, 12(6), 943–949.  
<http://doi.org/10.1111/accel.12126>
- Detsky, A. S., Baker, J. P., Mendelson, R. A., Wolman, S. L., Wesson, D. E., & Jeejeebhoy, K. N. (1984). Evaluating the accuracy of nutritional assessment techniques applied to hospitalized patients: methodology and comparisons. *JPEN. Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 8(2), 153–9. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6538911>
- Deutz, N. E. P., Bauer, J. M., Barazzoni, R., Biolo, G., Boirie, Y., Bosy-Westphal, A., ... Calder, P. C. (2014). Protein intake and exercise for optimal muscle function with aging: recommendations from the ESPEN Expert Group. *Clinical Nutrition (Edinburgh, Scotland)*, 33(6), 929–36.  
<http://doi.org/10.1016/j.clnu.2014.04.007>
- DGS. (2008). *Circular Informativa Direção Geral de Saúde nº13*.
- Dhanwal, D. K., Dennison, E. M., Harvey, N. C., & Cooper, C. (2011). Epidemiology of hip fracture: Worldwide geographic variation. *Indian Journal of Orthopaedics*, 45(1), 15–22. <http://doi.org/10.4103/0019-5413.73656>
- Di Bari, M., van de Poll-Franse, L. V., Onder, G., Kritchevsky, S. B., Newman, A., Harris, T. B., ... Pahor, M. (2004). Antihypertensive medications and differences in muscle mass in older persons: the Health, Aging and Body Composition Study. *Journal of the American Geriatrics Society*, 52(6), 961–6.  
<http://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2004.52265.x>
- Di Monaco, M., Castiglioni, C., Vallero, F., Di Monaco, R., & Tappero, R. (2012). Sarcopenia is more prevalent in men than in women after hip fracture: A cross-sectional study of 591 inpatients. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 55(2). <http://doi.org/10.1016/j.archger.2012.05.002>

- DiGirolamo, D. J., Kiel, D. P., & Esser, K. A. (2013). Bone and skeletal muscle: neighbors with close ties. *Journal of Bone and Mineral Research : The Official Journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, 28(7), 1509–18. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23630111>
- Direção Geral de Saúde. (2013). A hipertensão arterial em Portugal 2013. Retrieved June 28, 2016, from [http://www.apah.pt/media/Outros\\_Docs\\_TecnicosRelatorios\\_Tematicos/DGS\\_Relatorio\\_A\\_Hipertensao\\_Ano2013\\_Abril2015.pdf](http://www.apah.pt/media/Outros_Docs_TecnicosRelatorios_Tematicos/DGS_Relatorio_A_Hipertensao_Ano2013_Abril2015.pdf)
- Dolk, T. (1989). Influence of treatment factors on the outcome after hip fractures. *Upsala Journal of Medical Sciences*, 94(2), 209–21. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2763393>
- Dretakis, E. K., & Christodoulou, N. A. (1983). Significance of endogenic factors in the location of fractures of the proximal femur. *Acta Orthopaedica Scandinavica*, 54(2), 198–203. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6845994>
- Dretakis, E. K., Papakitsou, E., Kontakis, G. M., Dretakis, K., Psarakis, S., & Steriopoulos, K. A. (1999). Bone mineral density, body mass index, and hip axis length in postmenopausal cretan women with cervical and trochanteric fractures. *Calcified Tissue International*, 64(3), 257–8. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10024386>
- Dretakis, K. E., Dretakis, E. K., Papakitsou, E. F., Psarakis, S., & Steriopoulos, K. (1998). Possible predisposing factors for the second hip fracture. *Calcified Tissue International*, 62(4), 366–9. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9504964>
- Drewnowski, A., & Shultz, J. M. (2001). Impact of aging on eating behaviors, food choices, nutrition, and health status. *The Journal of Nutrition, Health & Aging*, 5(2), 75–9. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11426286>
- Dreyer, H. C., & Volpi, E. (2005). Role of protein and amino acids in the pathophysiology and treatment of sarcopenia. *Journal of the American College of Nutrition*, 24(2), 140S–145S. Retrieved from <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3192454&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

- Drootin, M. (2011). Summary of the updated american geriatrics society/british geriatrics society clinical practice guideline for prevention of falls in older persons. *Journal of the American Geriatrics Society*, 59(1), 148–157.  
<http://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2010.03234.x>
- Duboeuf, F., Hans, D., Schott, A. M., Kotzki, P. O., Favier, F., Marcelli, C., ... Delmas, P. D. (1997). Different morphometric and densitometric parameters predict cervical and trochanteric hip fracture: the EPIDOS Study. *Journal of Bone and Mineral Research : The Official Journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, 12(11), 1895–902.  
<http://doi.org/10.1359/jbmr.1997.12.11.1895>
- Dubowitz, V., & Pearse, A. G. (1960). Oxidative enzymes and phosphorylase in central-core disease of muscle. *Lancet (London, England)*, 2(7140), 23–4.  
 Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13818365>
- Dubowitz, V., & Pearse, A. G. E. (1961). Enzymic activity of normal and dystrophic human muscle: A histochemical study. *The Journal of Pathology and Bacteriology*, 81(2), 365–378. <http://doi.org/10.1002/path.1700810208>
- Dubowitz, V., & Sewry, C. (2007). *Muscle biopsy: a practical approach*. (Elsevier Health Science, Ed.) (3rd ed.). London.
- Dubowitz, V., Sewry, C. A., & Oldfors, A. (2013a). Histological and Histochemical changes. In *Muscle Biopsy: A Practical Approach* (Fourth, pp. 55–94). London: Elsevier Ltd.
- Dubowitz, V., Sewry, C. A., & Oldfors, A. (2013b). Histological and Histochemical Stains and Reactions. In *Muscle Biopsy: A Practical Approach* (Fourth, pp. 16–27). London: Elsevier Ltd.
- Dubowitz, V., Sewry, C. A., & Oldfors, A. (2013c). Ultrastructural Changes. In *Muscle Biopsy: A Practical Approach* (Fourth, pp. 95–163). London: Elsevier Ltd.
- Dukas, L., Bischoff, H. A., Lindpaintner, L. S., Schacht, E., Birkner-Binder, D., Damm, T. N., ... Stähelin, H. B. (2004). Alfacalcidol reduces the number of fallers in a community-dwelling elderly population with a minimum calcium intake of more than 500 mg daily. *Journal of the American Geriatrics Society*, 52(2), 230–6. Retrieved from  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14728632>

- Dunn, J. E., Rudberg, M. A., Furner, S. E., & Cassel, C. K. (1992). Mortality, disability, and falls in older persons: the role of underlying disease and disability. *American Journal of Public Health*, 82(3), 395–400. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1531583>
- Dupuy, C., Lauwers-Cances, V., Guyonnet, S., Gentil, C., Abellan Van Kan, G., Beauchet, O., ... Rolland, Y. (2015). Searching for a relevant definition of sarcopenia: results from the cross-sectional EPIDOS study. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, 6(2), 144–154. <http://doi.org/10.1002/jcsm.12021>
- Durham, S. E., Samuels, D. C., Cree, L. M., & Chinnery, P. F. (2007). Normal levels of wild-type mitochondrial DNA maintain cytochrome c oxidase activity for two pathogenic mitochondrial DNA mutations but not for m.3243A-->G. *American Journal of Human Genetics*, 81(1), 189–95. <http://doi.org/10.1086/518901>
- Durham, W. J., Dillon, E. L., & Sheffield-Moore, M. (2009). Inflammatory burden and amino acid metabolism in cancer cachexia. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, 12(1), 72–7. <http://doi.org/10.1097/MCO.0b013e32831cef61>
- Edgerton, V. R., Zhou, M. Y., Ohira, Y., Klitgaard, H., Jiang, B., Bell, G., ... Roy, R. R. (1995). Human fiber size and enzymatic properties after 5 and 11 days of spaceflight. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md. : 1985)*, 78(5), 1733–9. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7649906>
- Egan, E., Reilly, T., Giacomoni, M., Redmond, L., & Turner, C. (2006). Bone mineral density among female sports participants. *Bone*. Retrieved from <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S8756328205003443>
- Elander, A., Sjöström, M., Lundgren, F., Scherstén, T., & Bylund-Fellenius, A. C. (1985). Biochemical and morphometric properties of mitochondrial populations in human muscle fibres. *Clinical Science (London, England : 1979)*, 69(2), 153–64. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2998685>

- Elffors, I., Allander, E., Kanis, J. A., Gullberg, B., Johnell, O., Dequeker, J., ... Lyritis, G. (1994). The variable incidence of hip fracture in southern Europe: the MEDOS Study. *Osteoporosis International : A Journal Established as Result of Cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, 4(5), 253–63. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7812073>
- Elis, S., Wu, Y., Courtland, H.-W., Sun, H., Rosen, C. J., Adamo, M. L., & Yakar, S. (2011). Increased serum IGF-1 levels protect the musculoskeletal system but are associated with elevated oxidative stress markers and increased mortality independent of tissue igf1 gene expression. *Aging Cell*, 10(3), 547–50. <http://doi.org/10.1111/j.1474-9726.2011.00683.x>
- Elkasrawy, M., Immel, D., Wen, X., Liu, X., Liang, L.-F., & Hamrick, M. W. (2012). Immunolocalization of myostatin (GDF-8) following musculoskeletal injury and the effects of exogenous myostatin on muscle and bone healing. *The Journal of Histochemistry and Cytochemistry : Official Journal of the Histochemistry Society*, 60(1), 22–30. <http://doi.org/10.1369/0022155411425389>
- Ellitsgaard, N., Andersson, A. P., Jensen, K. V., & Jorgensen, M. (1991). Changes in C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate after hip fractures. *International Orthopaedics*, 15(4), 311–4. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1809709>
- Elsen, M., Raschke, S., & Eckel, J. (2014). Browning of white fat: Does irisin play a role in humans? *Journal of Endocrinology*, 222(1), 25–38. <http://doi.org/10.1530/JOE-14-0189>
- Emmelot-Vonk, M. H., Verhaar, H. J. J., Nakhai Pour, H. R., Aleman, A., Lock, T. M. T. W., Bosch, J. L. H. R., ... van der Schouw, Y. T. (2008). Effect of testosterone supplementation on functional mobility, cognition, and other parameters in older men: a randomized controlled trial. *JAMA*, 299(1), 39–52. <http://doi.org/10.1001/jama.2007.51>
- Engel WK, A. V. (2012). Aging of the human neuromuscular system: Pathological aspects. In *Muscle Aging, Inclusion-Body Myositis and Myopathies* (pp. 3–32). West Sussex: Blackwell Publishing Ltd.



- Engel, W. (1971). "Ragged-red fibres" in ophthalmoplegia syndromes and their differential diagnosis. ... *Diseases Abstracts of Papers Presented at ...*  
Retrieved from <https://scholar.google.pt/scholar?hl=pt-PT&q=Ragged-red+fibers'+in+ophthalmoplegia+syn+dromes+and+their+differential+diagnosis.+In:+Abstracts+of+the+Second+International+Congress+on+Muscle+Diseases,+Perth,+Australia,+Nov+22+2008>
- Englander, F., Hodson, T. J., & Terregrossa, R. A. (1996). Economic dimensions of slip and fall injuries. *Journal of Forensic Sciences*, 41(5), 733–46. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8789837>
- Ensrud, K. E., Blackwell, T., Mangione, C. M., Bowman, P. J., Bauer, D. C., Schwartz, A., ... Whooley, M. A. (2003). Central nervous system active medications and risk for fractures in older women. *Archives of Internal Medicine*, 163(8), 949–57. <http://doi.org/10.1001/archinte.163.8.949>
- Erickson, H. P. (2013). Irisin and FNDC5 in retrospect: An exercise hormone or a transmembrane receptor? *Adipocyte*, 2(4), 289–93. <http://doi.org/10.4161/adip.26082>
- Espino, D. V, Silva Ross, J., Oakes, S. L., Becho, J., & Wood, R. C. (2008). Characteristics of hip fractures among hospitalized elder Mexican American Black and White Medicare beneficiaries in the Southwestern United States. *Aging Clinical and Experimental Research*, 20(4), 344–8. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18852548>
- Evans, E. M. (1949). The treatment of trochanteric fractures of the femur. *The Journal of Bone and Joint Surgery. British Volume*, 31B(2), 190–203. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18150534>
- Evans, W. J., Morley, J. E., Argilés, J., Bales, C., Baracos, V., Guttridge, D., ... Anker, S. D. (2008). Cachexia: a new definition. *Clinical Nutrition (Edinburgh, Scotland)*, 27(6), 793–9. <http://doi.org/10.1016/j.clnu.2008.06.013>
- Evans, W., & Suppl, M. (1997). Symposium : Sarcopenia : Diagnosis and Mechanisms Functional and Metabolic Consequences of Sarcopenia 1. *American Society for Nutritional Sciences*, 998–1003.

- Farahmand, B. Y., Michaëlsson, K., Ahlbom, A., Ljunghall, S., Baron, J. A., & Swedish Hip Fracture Study Group. (2005). Survival after hip fracture. *Osteoporosis International : A Journal Established as Result of Cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, 16(12), 1583–90.  
<http://doi.org/10.1007/s00198-005-2024-z>
- Farahmand, B. Y., Michaëlsson, K., Baron, J. A., Persson, P. G., & Ljunghall, S. (2000). Body size and hip fracture risk. Swedish Hip Fracture Study Group. *Epidemiology (Cambridge, Mass.)*, 11(2), 214–9. Retrieved from  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11021622>
- Farmer, M., & Harris, T. (1989). Anthropometric indicators and hip fracture. *Journal of the ....* Retrieved from  
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1532-5415.1989.tb01562.x/full>
- Faulkner, J. A., Larkin, L. M., Claflin, D. R., & Brooks, S. V. (2007). Age-related changes in the structure and function of skeletal muscles. *Clinical and Experimental Pharmacology & Physiology*, 34(11), 1091–6.  
<http://doi.org/10.1111/j.1440-1681.2007.04752.x>
- Fayet, G., Jansson, M., Sternberg, D., Moslemi, A. R., Blondy, P., Lombès, A., ... Oldfors, A. (2002). Ageing muscle: clonal expansions of mitochondrial DNA point mutations and deletions cause focal impairment of mitochondrial function. *Neuromuscular Disorders : NMD*, 12(5), 484–93. Retrieved from  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12031622>
- Felicissimo, P., Pinheiro, M., & Amaral, F. (2009). “Clinical Pathway”. é possível tratar melhor gastando menos? In *1º Congresso de Fraturas Osteoporóticas*.
- Ferrando, A. A., Lane, H. W., Stuart, C. A., Davis-Street, J., & Wolfe, R. R. (1996). Prolonged bed rest decreases skeletal muscle and whole body protein synthesis. *The American Journal of Physiology*, 270(4 Pt 1), E627–33.  
 Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8928769>
- Ferrando, A. A., Stuart, C. A., Brunder, D. G., & Hillman, G. R. (1995). Magnetic resonance imaging quantitation of changes in muscle volume during 7 days of strict bed rest. *Aviation, Space, and Environmental Medicine*, 66(10), 976–81. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8526835>

- Ferretti, J., Capozza, R., & Cointry, G. (1998). Gender-related differences in the relationship between densitometric values of whole-body bone mineral content and lean body mass in humans between 2 and 87. *Bone*. Retrieved from <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S8756328298000465>
- Ferron, M., McKee, M. D., Levine, R. L., Ducy, P., & Karsenty, G. (2012). Intermittent injections of osteocalcin improve glucose metabolism and prevent type 2 diabetes in mice. *Bone*, 50(2), 568–75. <http://doi.org/10.1016/j.bone.2011.04.017>
- Ferrucci, L., Penninx, B. W., Leveille, S. G., Corti, M. C., Pahor, M., Wallace, R., ... Guralnik, J. M. (2000). Characteristics of nondisabled older persons who perform poorly in objective tests of lower extremity function. *Journal of the American Geriatrics Society*, 48(9), 1102–10. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10983911>
- Fess EE. (1992). *Clinical Assessment Recommendations*. (N. A. S. of H. T. Garner, Ed.) (2nd ed.). American Society of Hand Therapists.
- Fiatarone, M. A., Marks, E. C., Ryan, N. D., Meredith, C. N., Lipsitz, L. A., & Evans, W. J. (1990). High-intensity strength training in nonagenarians. Effects on skeletal muscle. *JAMA*, 263(22), 3029–34. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2342214>
- Fielden, J., Purdie, G., Horne, G., & Devane, P. (2001). Hip fracture incidence in New Zealand, revisited. *The New Zealand Medical Journal*, 114(1129), 154–6. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11400921>
- Fielding, J. (1973). Subtrochanteric fractures. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 92, 86–99. Retrieved from [http://journals.lww.com/corr/Abstract/1973/05000/Subtrochanteric\\_Fractures\\_8.aspx](http://journals.lww.com/corr/Abstract/1973/05000/Subtrochanteric_Fractures_8.aspx)
- Fielding, R. a., Vellas, B., Evans, W. J., Bhasin, S., Morley, J. E., Newman, A. B., ... Zamboni, M. (2011). Sarcopenia: An Undiagnosed Condition in Older Adults. Current Consensus Definition: Prevalence, Etiology, and Consequences. International Working Group on Sarcopenia. *Journal of the American Medical Directors Association*, 12(4), 249–256. <http://doi.org/10.1016/j.jamda.2011.01.003>

- Filho, J. C. J., Cyrino, E. S., Gurjão, A. L. D., Braz, I. A., Gonçalves, R., & Gobbi, S. (2010). Estimativa da composição corporal e análise de concordância entre analisadores de impedância bioelétrica bipolar e tetrapolar. *Revista Brasileira de Medicina Do Esporte*, 16, 13–17.  
<http://doi.org/10.1590/S1517-86922010000100002>
- Filosto, M., Cotelli, M. S., Vielmi, V., Todeschini, A., Rinaldi, F., Rota, S., ... Padovani, A. (2014). Late-onset Glycogen Storage Disease type 2. *Current Molecular Medicine*. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25323875>
- Finsen, V., Johnsen, L. G., Tranø, G., Hansen, B., & Sneve, K. S. (2004). Hip fracture incidence in central norway: a followup study. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, (419), 173–8. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15021150>
- Fisher, A. A., O'Brien, E. D., & Davis, M. W. (2009). Trends in hip fracture epidemiology in Australia: possible impact of bisphosphonates and hormone replacement therapy. *Bone*, 45(2), 246–53.  
<http://doi.org/10.1016/j.bone.2009.04.244>
- Fisher, E. R., & Danowski, T. S. (1974). Electronmicroscopy in the study of disorders of skeletal muscle. *Pathology Annual*, 9, 345–84. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4609269>
- Fitzpatrick, P., Kirke, P. N., Daly, L., Van Rooij, I., Dinn, E., Burke, H., ... Masterson, J. (2001). Predictors of first hip fracture and mortality post fracture in older women. *Irish Journal of Medical Science*, 170(1), 49–53. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11440414>
- Font-Vizcarra, L., Lozano, L., Ríos, J., Forga, M. T., & Soriano, A. (2011). Preoperative nutritional status and post-operative infection in total knee replacements: a prospective study of 213 patients. *The International Journal of Artificial Organs*, 34(9), 876–81. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22094569>
- Forman, D. E., Berman, A. D., McCabe, C. H., Baim, D. S., & Wei, J. Y. (1992). PTCA in the elderly: the “young-old” versus the “old-old”. *Journal of the American Geriatrics Society*, 40(1), 19–22. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1727842>

- Formiga, F., Lopez-Soto, A., Duaso, E., Ruiz, D., Chivite, D., Perez-Castejon, J. M., ... Pujol, R. (2008). Characteristics of fall-related hip fractures in community-dwelling elderly patients according to cognitive status. *Aging Clinical and Experimental Research*, 20(5), 434–8. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19039285>
- Forwood, M. R., Li, L., Kelly, W. L., & Bennett, M. B. (2001). Growth hormone is permissive for skeletal adaptation to mechanical loading. *Journal of Bone and Mineral Research : The Official Journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, 16(12), 2284–90. <http://doi.org/10.1359/jbmr.2001.16.12.2284>
- Foss, A. J. E., Harwood, R. H., Osborn, F., Gregson, R. M., Zaman, A., & Masud, T. (2006). Falls and health status in elderly women following second eye cataract surgery: a randomised controlled trial. *Age and Ageing*, 35(1), 66–71. <http://doi.org/10.1093/ageing/afj005>
- Fox, K. M., Cummings, S. R., Williams, E., & Stone, K. (2000). Femoral neck and intertrochanteric fractures have different risk factors: a prospective study. *Osteoporosis International : A Journal Established as Result of Cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, 11(12), 1018–23. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11256892>
- Fox, K. M., Magaziner, J., Hebel, J. R., Kenzora, J. E., & Kashner, T. M. (1999). Intertrochanteric versus femoral neck hip fractures: differential characteristics, treatment, and sequelae. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, 54(12), M635–40. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10647970>
- Freire, a. N., Guerra, R. O., Alvarado, B., Guralnik, J. M., & Zunzunegui, M. V. (2012). Validity and Reliability of the Short Physical Performance Battery in Two Diverse Older Adult Populations in Quebec and Brazil. *Journal of Aging and Health*, 24(5), 863–878. <http://doi.org/10.1177/0898264312438551>
- French, D. D., Bass, E., Bradham, D. D., Campbell, R. R., & Rubenstein, L. Z. (2008). Rehospitalization after hip fracture: predictors and prognosis from a national veterans study. *Journal of the American Geriatrics Society*, 56(4), 705–10. <http://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2007.01479.x>

- Fried, L. P., Tangen, C. M., Walston, J., Newman, a B., Hirsch, C., Gottdiener, J., ... McBurnie, M. a. (2001). Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, 56(3), M146–M156. <http://doi.org/10.1093/gerona/56.3.M146>
- Friedman, J. M., & Halaas, J. L. (1998). Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature*, 395(6704), 763–70. <http://doi.org/10.1038/27376>
- Froehner, M., Koch, R., Litz, R., Heller, A., Oehlschlaeger, S., & Wirth, M. P. (2003). Comparison of the American Society of Anesthesiologists Physical Status classification with the Charlson score as predictors of survival after radical prostatectomy. *Urology*, 62(4), 698–701. [http://doi.org/10.1016/S0090-4295\(03\)00570-3](http://doi.org/10.1016/S0090-4295(03)00570-3)
- Frost, H. (1987). Bone “mass” and the “mechanostat”: a proposal. *The Anatomical Record*. Retrieved from <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ar.1092190104/abstract>
- Frost, H. (2003). Bone’s mechanostat: a 2003 update. *The Anatomical Record Part A: Discoveries in ....* Retrieved from <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ar.a.10119/full>
- Frost, H. M. (1997). On our age-related bone loss: insights from a new paradigm. *Journal of Bone and Mineral Research : The Official Journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, 12(10), 1539–46. <http://doi.org/10.1359/jbmr.1997.12.10.1539>
- Frost, H. M. (1999). Joint anatomy, design, and arthroses: insights of the Utah paradigm. *The Anatomical Record*, 255(2), 162–74. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10359517>
- Frost, H. M. (2000). Muscle, bone, and the Utah paradigm: a 1999 overview. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 32(5), 911–7. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10795780>
- Frost, H. M. (2001). The Utah paradigm on animal models of skeletal disorders: quo vadis? *Journal of Musculoskeletal & Neuronal Interactions*, 1(3), 185–91. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15758492>

- Frost, H., & Schönau, E. (2000). The “ muscle-bone unit” in children and adolescents: a 2000 overview. *Journal of Pediatric Endocrinology and ...*  
Retrieved from  
<http://www.degruyter.com/view/j/jpem.2000.13.6/jpem.2000.13.6.571/jpem.2000.13.6.571.xml>
- Fujimura, K., Bessho, K., Okubo, Y., Kusumoto, K., Segami, N., & Iizuka, T. (2002). The effect of fibroblast growth factor-2 on the osteoinductive activity of recombinant human bone morphogenetic protein-2 in rat muscle. *Archives of Oral Biology*, 47(8), 577–84. Retrieved from  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12221014>
- Fuller, G. F. (2000). Falls in the elderly. *American Family Physician*, 61(7), 2159–68, 2173–4. Retrieved from  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10779256>
- Gale, C. R., Martyn, C. N., Cooper, C., & Sayer, A. A. (2007). Grip strength, body composition, and mortality. *International Journal of Epidemiology*, 36(1), 228–235. <http://doi.org/10.1093/ije/dyl224>
- Gallagher, D., Visser, M., De Meersman, R. E., Sepúlveda, D., Baumgartner, R. N., Pierson, R. N., ... Heymsfield, S. B. (1997). Appendicular skeletal muscle mass: effects of age, gender, and ethnicity. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md. : 1985)*, 83(1), 229–39. Retrieved from  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9216968>
- Galvão, M. J., Santos, A., Ribeiro, M. D., Ferreira, A., & Nolasco, F. (2011). Optimization of the tartrate-resistant acid phosphatase detection by histochemical method. *European Journal of Histochemistry : EJH*, 55(1), e1. Retrieved from  
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3167351&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Garatachea, N., & Lucia, A. (2013). Genes, physical fitness and ageing. *Ageing Research Reviews*, 12(1), 90–102. <http://doi.org/10.1016/j.arr.2012.09.003>

- Garcia, L. A., King, K. K., Ferrini, M. G., Norris, K. C., & Artaza, J. N. (2011). 1,25(OH)<sub>2</sub>vitamin D<sub>3</sub> stimulates myogenic differentiation by inhibiting cell proliferation and modulating the expression of promyogenic growth factors and myostatin in C2C12 skeletal muscle cells. *Endocrinology*, 152(8), 2976–86. <http://doi.org/10.1210/en.2011-0159>
- Garden, R. (1961). The structure and function of the proximal end of the femur. *J Bone Joint Surg Br*. Retrieved from <http://www.bjj.boneandjoint.org.uk/content/jbjsbr/43-B/3/576.full.pdf>
- Gardner, M. M., Robertson, M. C., & Campbell, A. J. (2000). Exercise in preventing falls and fall related injuries in older people: a review of randomised controlled trials. *British Journal of Sports Medicine*, 34(1), 7–17. Retrieved from <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1724164&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Gasser, J. (1998). Preclinical studies and clinical experience with parathyroid hormone and its analogues. *Current Opinion in Orthopaedics*. Retrieved from [http://journals.lww.com/co-ortho/Abstract/1998/10000/Preclinical\\_studies\\_and\\_clinical\\_experience\\_with.1.aspx](http://journals.lww.com/co-ortho/Abstract/1998/10000/Preclinical_studies_and_clinical_experience_with.1.aspx)
- Gehlbach, S. H., Avrunin, J. S., & Puleo, E. (2007). Trends in hospital care for hip fractures. *Osteoporosis International : A Journal Established as Result of Cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, 18(5), 585–91. <http://doi.org/10.1007/s00198-006-0281-0>
- Gehrchen, P. M., Nielsen, J. O., & Olesen, B. (1993). Poor reproducibility of Evans' classification of the trochanteric fracture. Assessment of 4 observers in 52 cases. *Acta Orthopaedica Scandinavica*, 64(1), 71–2. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8451952>
- Gherini, S., Vaughn, B. K., Lombardi, A. V., & Mallory, T. H. (1993). Delayed wound healing and nutritional deficiencies after total hip arthroplasty. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, (293), 188–95. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8339480>



- Giannesini, B., Vilmen, C., Amthor, H., Bernard, M., & Bendahan, D. (2013). Lack of myostatin impairs mechanical performance and ATP cost of contraction in exercising mouse gastrocnemius muscle in vivo. *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism*, 305(1), E33–40.  
<http://doi.org/10.1152/ajpendo.00651.2012>
- Giannoulis, M. G., Martin, F. C., Nair, K. S., Umpleby, A. M., & Sonksen, P. (2012). Hormone replacement therapy and physical function in healthy older men. Time to talk hormones? *Endocrine Reviews*, 33(3), 314–77.  
<http://doi.org/10.1210/er.2012-1002>
- Giganti, M. G., Liuni, F., Celi, M., Gasbarra, E., Zenobi, R., Tresoldi, I., ... Tarantino, U. (2002). Changes in serum levels of TNF-alpha, IL-6, OPG, RANKL and their correlation with radiographic and clinical assessment in fragility fractures and high energy fractures. *Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents*, 26(4), 671–80. Retrieved from  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23241117>
- Gillespie, L. D., Robertson, M. C., Gillespie, W. J., Sherrington, C., Gates, S., Clemson, L. M., & Lamb, S. E. (2012). Interventions for preventing falls in older people living in the community. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 9, CD007146. <http://doi.org/10.1002/14651858.CD007146.pub3>
- Gillespie, L., & Handoll, H. (2009). Prevention of falls and fall-related injuries in older people. *Injury Prevention : Journal of the International Society for Child and Adolescent Injury Prevention*, 15(5), 354–5. Retrieved from  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19805608>
- Gilly, R., Carrier, H., & Lamit, J. (1980). [Congenital myopathy with lipid and glycogen overload of muscle fiber and partial deficit of carnitine]. *Annales de Pédiatrie*, 27(5), 319–24. Retrieved from  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6940512>
- Gilson, H., Schakman, O., Kalista, S., Lause, P., Tsuchida, K., & Thissen, J.-P. (2009). Follistatin induces muscle hypertrophy through satellite cell proliferation and inhibition of both myostatin and activin. *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism*, 297(1), E157–64.  
<http://doi.org/10.1152/ajpendo.00193.2009>

- Girish, V., & Vijayalakshmi, A. Affordable image analysis using NIH Image/ImageJ. *Indian Journal of Cancer*, 41(1), 47. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15105580>
- Go, S. W., Cha, Y. H., Lee, J. A., & Park, H. S. (2013). Association between Sarcopenia, Bone Density, and Health-Related Quality of Life in Korean Men. *Korean Journal of Family Medicine*, 34(4), 281–8. <http://doi.org/10.4082/kjfm.2013.34.4.281>
- Gómez-Andrés, D., Dabaj, I., Mompoin, D., Hankiewicz, K., Azzi, V., Ioos, C., ... Quijano-Roy, S. (2015). Pediatric laminopathies: Whole-body MRI fingerprint and comparison with SEPN1-myopathy. *Muscle & Nerve*. <http://doi.org/10.1002/mus.25018>
- Gomez, C., David, V., & Peet, N. (2007). Absence of mechanical loading in utero influences bone mass and architecture but not innervation in Myod-Myf5-deficient mice. *Journal of ....* Retrieved from <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1469-7580.2007.00698.x/full>
- Gómez, J. F., Curcio, C.-L., Alvarado, B., Zunzunegui, M. V., & Guralnik, J. (2013). Validity and reliability of the Short Physical Performance Battery (SPPB): a pilot study on mobility in the Colombian Andes. *Colombia Médica (Cali, Colombia)*, 44(3), 165–71. Retrieved from <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4002038&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Gorka, J., Taylor-Gjevne, R. M., & Arnason, T. (2013). Metabolic and clinical consequences of hyperthyroidism on bone density. *International Journal of Endocrinology*, 2013, 638727. <http://doi.org/10.1155/2013/638727>
- Gouspillou, G., Bourdel-Marchasson, I., Rouland, R., Calmettes, G., Biran, M., Deschodt-Arsac, V., ... Dirolez, P. (2014). Mitochondrial energetics is impaired in vivo in aged skeletal muscle. *Aging Cell*, 13(1), 39–48. <http://doi.org/10.1111/accel.12147>

- Govoni, K. E., Wergedal, J. E., Florin, L., Angel, P., Baylink, D. J., & Mohan, S. (2007). Conditional deletion of insulin-like growth factor-I in collagen type 1alpha2-expressing cells results in postnatal lethality and a dramatic reduction in bone accretion. *Endocrinology*, *148*(12), 5706–15.  
<http://doi.org/10.1210/en.2007-0608>
- Grabstein, K. H., Eisenman, J., Shanebeck, K., Rauch, C., Srinivasan, S., Fung, V., ... Ahdieh, M. (1994). Cloning of a T cell growth factor that interacts with the beta chain of the interleukin-2 receptor. *Science (New York, N.Y.)*, *264*(5161), 965–8. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8178155>
- Granger, C. V., Dewis, L. S., Peters, N. C., Sherwood, C. C., & Barrett, J. E. (1979). Stroke rehabilitation: analysis of repeated Barthel index measures. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, *60*(1), 14–7. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/420565>
- Greaves, L. C., & Turnbull, D. M. (2009). Mitochondrial DNA mutations and ageing. *Biochimica et Biophysica Acta*, *1790*(10), 1015–20.  
<http://doi.org/10.1016/j.bbagen.2009.04.018>
- Greene, K. A., Wilde, A. H., & Stulberg, B. N. (1991). Preoperative nutritional status of total joint patients. Relationship to postoperative wound complications. *The Journal of Arthroplasty*, *6*(4), 321–5. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1770368>
- Greenlund, L. J. S., & Nair, K. S. (2003). Sarcopenia--consequences, mechanisms, and potential therapies. *Mechanisms of Ageing and Development*, *124*(3), 287–99. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12663126>
- Greenspan, S. L., Myers, E. R., Kiel, D. P., Parker, R. A., Hayes, W. C., & Resnick, N. M. (1998). Fall direction, bone mineral density, and function: risk factors for hip fracture in frail nursing home elderly. *The American Journal of Medicine*, *104*(6), 539–45. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9674716>
- Greenspan, S. L., Myers, E. R., Maitland, L. A., Resnick, N. M., & Hayes, W. C. (1994). Fall severity and bone mineral density as risk factors for hip fracture in ambulatory elderly. *JAMA*, *271*(2), 128–33. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8264067>

- Griesbeck, O., Parsadanian, A. S., Sendtner, M., & Thoenen, H. (1995). Expression of neurotrophins in skeletal muscle: quantitative comparison and significance for motoneuron survival and maintenance of function. *Journal of Neuroscience Research*, 42(1), 21–33.  
<http://doi.org/10.1002/jnr.490420104>
- Grisso, J. A., Kelsey, J. L., Strom, B. L., Chiu, G. Y., Maislin, G., O'Brien, L. A., ... Kaplan, F. (1991). Risk factors for falls as a cause of hip fracture in women. The Northeast Hip Fracture Study Group. *The New England Journal of Medicine*, 324(19), 1326–31.  
<http://doi.org/10.1056/NEJM199105093241905>
- Grisso, J. A., Kelsey, J. L., Strom, B. L., O'Brien, L. A., Maislin, G., LaPann, K., ... Hoffman, S. (1994). Risk factors for hip fracture in black women. The Northeast Hip Fracture Study Group. *The New England Journal of Medicine*, 330(22), 1555–9. <http://doi.org/10.1056/NEJM199406023302202>
- Grisso, J., & Kelsey, J. (1997). Risk factors for hip fracture in men. ... of *Epidemiology*. Retrieved from  
<http://aje.oxfordjournals.org/content/145/9/786.short>
- Guerra, B., Ponce-González, J. G., Morales-Alamo, D., Guadalupe-Grau, A., Kiilerich, K., Fuentes, T., ... Calbet, J. A. L. (2014). Leptin signaling in skeletal muscle after bed rest in healthy humans. *European Journal of Applied Physiology*, 114(2), 345–57. <http://doi.org/10.1007/s00421-013-2779-4>
- Guilley, E., Chevalley, T., Herrmann, F., Baccino, D., Hoffmeyer, P., Rapin, C.-H., & Rizzoli, R. (2008). Reversal of the hip fracture secular trend is related to a decrease in the incidence in institution-dwelling elderly women. *Osteoporosis International : A Journal Established as Result of Cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, 19(12), 1741–7.  
<http://doi.org/10.1007/s00198-008-0610-6>
- Günther, C. M., Bürger, A., Rickert, M., Crispin, A., & Schulz, C. U. (2008). Grip strength in healthy caucasian adults: reference values. *The Journal of Hand Surgery*, 33(4), 558–65. Retrieved from  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18406961>

- Guo, J. J., Yang, H., Qian, H., Huang, L., Guo, Z., & Tang, T. (2010). The effects of different nutritional measurements on delayed wound healing after hip fracture in the elderly. *The Journal of Surgical Research*, 159(1), 503–8. <http://doi.org/10.1016/j.jss.2008.09.018>
- Guo, Z., Wills, P., Viitanen, M., Fastbom, J., & Winblad, B. (1998). Cognitive impairment, drug use, and the risk of hip fracture in persons over 75 years old: a community-based prospective study. *American Journal of Epidemiology*, 148(9), 887–92. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9801019>
- Gupta, D., Lammersfeld, C. A., Burrows, J. L., Dahlk, S. L., Vashi, P. G., Grutsch, J. F., ... Lis, C. G. (2004). Bioelectrical impedance phase angle in clinical practice: implications for prognosis in advanced colorectal cancer. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 80(6), 1634–8. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15585779>
- Gupta, D., Lammersfeld, C. A., Vashi, P. G., King, J., Dahlk, S. L., Grutsch, J. F., & Lis, C. G. (2009). Bioelectrical impedance phase angle in clinical practice: implications for prognosis in stage IIIB and IV non-small cell lung cancer. *BMC Cancer*, 9, 37. <http://doi.org/10.1186/1471-2407-9-37>
- Guralnik, J. M., Ferrucci, L., Pieper, C. F., Leveille, S. G., Markides, K. S., Ostir, G. V., ... Wallace, R. B. (2000). Lower extremity function and subsequent disability: consistency across studies, predictive models, and value of gait speed alone compared with the short physical performance battery. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, 55(4), M221–31. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10811152>
- Guralnik, J. M., Ferrucci, L., Simonsick, E. M., Salive, M. E., & Wallace, R. B. (1995). Lower-extremity function in persons over the age of 70 years as a predictor of subsequent disability. *The New England Journal of Medicine*, 332(9), 556–561. <http://doi.org/10.1056/NEJM199503023320902>

- Guralnik, J. M., Simonsick, E. M., Ferrucci, L., Glynn, R. J., Berkman, L. F., Blazer, D. G., ... Wallace, R. B. (1994). A short physical performance battery assessing lower extremity function: association with self-reported disability and prediction of mortality and nursing home admission. *Journal of Gerontology*, 49(2), M85–94. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8126356>
- Gurland, B. J., & Maurer, M. S. (2012). Life and works of Sidney Katz, MD: a life marked by fundamental discovery. *Journal of the American Medical Directors Association*, 13(9), 764–5. <http://doi.org/10.1016/j.jamda.2012.09.003>
- Guyton AC, & Hall JE. (2006). *Textbook of Medical Physiology* (11th ed.). Philadelphia: Saunders Elsevier.
- Haden, S. T., Brown, E. M., Hurwitz, S., Scott, J., & El-Hajj Fuleihan, G. (2000). The effects of age and gender on parathyroid hormone dynamics. *Clinical Endocrinology*, 52(3), 329–38. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10718831>
- Hagen, J. L., Krause, D. J., Baker, D. J., Fu, M. H., Tarnopolsky, M. A., & Hepple, R. T. (2004). Skeletal muscle aging in F344BN F1-hybrid rats: I. Mitochondrial dysfunction contributes to the age-associated reduction in VO<sub>2</sub>max. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, 59(11), 1099–110. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15602055>
- Haleem, S., Lutchman, L., Mayahi, R., Grice, J. E., & Parker, M. J. (2008). Mortality following hip fracture: trends and geographical variations over the last 40 years. *Injury*, 39(10), 1157–63. <http://doi.org/10.1016/j.injury.2008.03.022>
- Halloran, B. P., Bikle, D. D., Harris, J., Autry, C. P., Currier, P. A., Tanner, S., ... Morey-Holton, E. (1995). Skeletal unloading induces selective resistance to the anabolic actions of growth hormone on bone. *Journal of Bone and Mineral Research : The Official Journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, 10(8), 1168–76. <http://doi.org/10.1002/jbmr.5650100805>

- Hamrick, M., Shi, X., & Zhang, W. (2007). Loss of myostatin (GDF8) function increases osteogenic differentiation of bone marrow-derived mesenchymal stem cells but the osteogenic effect is ablated with. *Bone*. Retrieved from <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S8756328207000592>
- Hamrick, M. W. (2003). Increased bone mineral density in the femora of GDF8 knockout mice. *The Anatomical Record. Part A, Discoveries in Molecular, Cellular, and Evolutionary Biology*, 272(1), 388–91. <http://doi.org/10.1002/ar.a.10044>
- Hamrick, M. W. (2012). The skeletal muscle secretome: an emerging player in muscle-bone crosstalk. *BoneKEy Reports*, 1, 60. <http://doi.org/10.1038/bonekey.2012.60>
- Hamrick, M. W., McNeil, P. L., & Patterson, S. L. (2010). Role of muscle-derived growth factors in bone formation. *Journal of Musculoskeletal & Neuronal Interactions*, 10(1), 64–70. Retrieved from <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3753580&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Hanten, W. P., Chen, W. Y., Austin, A. A., Brooks, R. E., Carter, H. C., Law, C. A., ... Vanderslice, A. L. (1999). Maximum grip strength in normal subjects from 20 to 64 years of age. *Journal of Hand Therapy : Official Journal of the American Society of Hand Therapists*, 12(3), 193–200. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10459527>
- Härkönen, R., Piirtomaa, M., & Alaranta, H. (1993). Grip strength and hand position of the dynamometer in 204 Finnish adults. *Journal of Hand Surgery (Edinburgh, Scotland)*, 18(1), 129–32. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8436850>
- Harwood, R. H., Foss, A. J. E., Osborn, F., Gregson, R. M., Zaman, A., & Masud, T. (2005). Falls and health status in elderly women following first eye cataract surgery: a randomised controlled trial. *The British Journal of Ophthalmology*, 89(1), 53–9. <http://doi.org/10.1136/bjo.2004.049478>
- Hasegawa, Y., Suzuki, S., & Wingstrand, H. (2007). Risk of mortality following hip fracture in Japan. *Journal of Orthopaedic Science : Official Journal of the Japanese Orthopaedic Association*, 12(2), 113–7. <http://doi.org/10.1007/s00776-006-1097-7>

- Hayashi, H., Abdollah, S., Qiu, Y., Cai, J., Xu, Y. Y., Grinnell, B. W., ... Falb, D. (1997). The MAD-related protein Smad7 associates with the TGFbeta receptor and functions as an antagonist of TGFbeta signaling. *Cell*, 89(7), 1165–73. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9215638>
- Hayes, W. C., Myers, E. R., Robinovitch, S. N., Van Den Kroonenberg, A., Courtney, A. C., & McMahon, T. A. (1996). Etiology and prevention of age-related hip fractures. *Bone*, 18(1 Suppl), 77S–86S. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8717551>
- Heaney, R. P. (2003). Long-latency deficiency disease: insights from calcium and vitamin D. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 78(5), 912–9. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14594776>
- Heffernan, K. S., Chalé, A., Hau, C., Cloutier, G. J., Phillips, E. M., Warner, P., ... Fielding, R. A. (2012). Systemic vascular function is associated with muscular power in older adults. *Journal of Aging Research*, 2012, 386387. Retrieved from <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3433136&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Hendrich, A., Nyhuis, A., Kippenbrock, T., & Soja, M. E. (1995). Hospital falls: development of a predictive model for clinical practice. *Applied Nursing Research : ANR*, 8(3), 129–39. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7668855>
- Henningsen, J., Rigbolt, K. T. G., Blagoev, B., Pedersen, B. K., & Kratchmarova, I. (2010). Dynamics of the skeletal muscle secretome during myoblast differentiation. *Molecular & Cellular Proteomics : MCP*, 9(11), 2482–96. <http://doi.org/10.1074/mcp.M110.002113>
- Hesselink, R. P., Wagenmakers, A. J. M., Drost, M. R., & Van der Vusse, G. J. (2003). Lysosomal dysfunction in muscle with special reference to glycogen storage disease type II. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1637(2), 164–70. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12633905>
- Heymsfield, S. B., McManus, C., Smith, J., Stevens, V., & Nixon, D. W. (1982). Anthropometric measurement of muscle mass: Revised equations for calculating bone-free arm muscle area. *American Journal of Clinical Nutrition*, 36(4), 680–690.



- Heyward, V. (2000). mulheres brasileiras por meio de absorptometria radiológica de dupla energia ( DXA ). *Medicina*, 14–20.
- Hiebert, R., Aharonoff, G. B., Capla, E. L., Egol, K. A., Zuckerman, J. D., & Koval, K. J. (2005). Temporal and geographic variation in hip fracture rates for people aged 65 or older, New York State, 1985-1996. *American Journal of Orthopedics (Belle Mead, N.J.)*, 34(5), 252–5. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15954693>
- Hill, J. J., Davies, M. V, Pearson, A. A., Wang, J. H., Hewick, R. M., Wolfman, N. M., & Qiu, Y. (2002). The myostatin propeptide and the follistatin-related gene are inhibitory binding proteins of myostatin in normal serum. *The Journal of Biological Chemistry*, 277(43), 40735–41. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12194980>
- Hillman, T. E., Nunes, Q. M., Hornby, S. T., Stanga, Z., Neal, K. R., Rowlands, B. J., ... Lobo, D. N. (2005). A practical posture for hand grip dynamometry in the clinical setting. *Clinical Nutrition (Edinburgh, Scotland)*, 24(2), 224–8. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15784482>
- Hoffer, E. C., Meador, C. K., & Simpson, D. C. (1969). Correlation of whole-body impedance with total body water volume. *J Appl Physiol*, 27(4), 531–534. Retrieved from <http://jap.physiology.org/content/27/4/531>
- Hofmann, T., Elbelt, U., & Stengel, A. (2014). Irisin as a muscle-derived hormone stimulating thermogenesis--a critical update. *Peptides*, 54, 89–100. <http://doi.org/10.1016/j.peptides.2014.01.016>
- Hogan, D. B., MacDonald, F. A., Betts, J., Bricker, S., Ebly, E. M., Delarue, B., ... Metcalf, B. (2001). A randomized controlled trial of a community-based consultation service to prevent falls. *CMAJ : Canadian Medical Association Journal = Journal de l'Association Medicale Canadienne*, 165(5), 537–43. Retrieved from <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=81411&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Høidrup, S., & Sørensen, T. (2001). Leisure-time physical activity levels and changes in relation to risk of hip fracture in men and women. *American Journal of ...* Retrieved from <https://aje.oxfordjournals.org/content/154/1/60.full>

- Holecki, M., & Wiecek, A. (2010). Relationship between body fat mass and bone metabolism. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej*, 120(9), 361–7. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20864910>
- Hood, D. A. (2001). Invited Review: contractile activity-induced mitochondrial biogenesis in skeletal muscle. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md. : 1985)*, 90(3), 1137–57. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11181630>
- Hornbrook, M. C., Stevens, V. J., Wingfield, D. J., Hollis, J. F., Greenlick, M. R., & Ory, M. G. (1994). Preventing falls among community-dwelling older persons: results from a randomized trial. *The Gerontologist*, 34(1), 16–23. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8150304>
- Houston, D. K., Nicklas, B. J., Ding, J., Harris, T. B., Tylavsky, F. A., Newman, A. B., ... Health ABC Study. (2008). Dietary protein intake is associated with lean mass change in older, community-dwelling adults: the Health, Aging, and Body Composition (Health ABC) Study. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 87(1), 150–5. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18175749>
- Huang, W., Yang, S., Shao, J., & Li, Y.-P. (2007). Signaling and transcriptional regulation in osteoblast commitment and differentiation. *Frontiers in Bioscience : A Journal and Virtual Library*, 12, 3068–92. Retrieved from <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3571113&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Hughes, V. A., Frontera, W. R., Roubenoff, R., Evans, W. J., & Singh, M. A. F. (2002). Longitudinal changes in body composition in older men and women: role of body weight change and physical activity. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 76(2), 473–81. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12145025>
- Huh, J. Y., Panagiotou, G., Mougios, V., Brinkoetter, M., Vamvini, M. T., Schneider, B. E., & Mantzoros, C. S. (2012). FNDC5 and irisin in humans: I. Predictors of circulating concentrations in serum and plasma and II. mRNA expression and circulating concentrations in response to weight loss and exercise. *Metabolism: Clinical and Experimental*, 61(12), 1725–38. <http://doi.org/10.1016/j.metabol.2012.09.002>

- Hunt, D. R., Rowlands, B. J., & Johnston, D. (1985). Hand grip strength--a simple prognostic indicator in surgical patients. *JPEN. Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 9(6), 701–4. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4068194>
- Ilich, J. Z., Kelly, O. J., Inglis, J. E., Panton, L. B., Duque, G., & Ormsbee, M. J. (2014). Interrelationship among muscle, fat, and bone: Connecting the dots on cellular, hormonal, and whole body levels. *Ageing Research Reviews*, 15(1), 51–60. <http://doi.org/10.1016/j.arr.2014.02.007>
- Incel, N. A., Ceceli, E., Durukan, P. B., Erdem, H. R., & Yorgancioglu, Z. R. (2002). Grip strength: effect of hand dominance. *Singapore Medical Journal*, 43(5), 234–7. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12188074>
- Innes E. (1999). Handgrip strength testing: a review of literature. *Aust Occup Ther J*, 46(3), 120–140.
- Instituto Nacional de Estatística. (2008). Distribuição da população residente (%) por Local de residência, Sexo, Grupo etário e Consumo de bebidas alcoólicas na semana anterior à entrevista. Retrieved June 28, 2016, from [https://www.ine.pt/xportal/xmain?xpid=INE&xpgid=ine\\_indicadores&indOcorrCod=0002245&xlang=pt&contexto=bd&selTab=tab2](https://www.ine.pt/xportal/xmain?xpid=INE&xpgid=ine_indicadores&indOcorrCod=0002245&xlang=pt&contexto=bd&selTab=tab2)
- Ito, S., & Winchester, R. J. (1963). The fine structure of the gastric mucosa in the bat. *The Journal of Cell Biology*, 16, 541–77. Retrieved from <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2106229&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Ivers, R. Q., Cumming, R. G., Mitchell, P., Simpson, J. M., & Peduto, A. J. (2003). Visual risk factors for hip fracture in older people. *Journal of the American Geriatrics Society*, 51(3), 356–63. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12588579>
- Ivers, R. Q., Norton, R., Cumming, R. G., Butler, M., & Campbell, A. J. (2000). Visual impairment and risk of hip fracture. *American Journal of Epidemiology*, 152(7), 633–9. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11032158>

- Jaberi, F. M., Parvizi, J., Haytmanek, C. T., Joshi, A., & Purtill, J. (2008). Procrastination of wound drainage and malnutrition affect the outcome of joint arthroplasty. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 466(6), 1368–1371. <http://doi.org/10.1007/s11999-008-0214-7>
- Jackowski, S., & Lanovaz, J. (2014). Does lean tissue mass accrual during adolescence influence bone structural strength at the proximal femur in young adulthood? *Osteoporosis ....* Retrieved from <http://link.springer.com/article/10.1007/s00198-013-2592-2>
- Jacoby, R. C., Owings, J. T., Holmes, J., Battistella, F. D., Gosselin, R. C., & Paglieroni, T. G. (2001). Platelet activation and function after trauma. *The Journal of Trauma*, 51(4), 639–47. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11586152>
- Jacqmin-Gadda, H., Fourrier, A., Commenges, D., & Dartigues, J. F. (1998). Risk factors for fractures in the elderly. *Epidemiology (Cambridge, Mass.)*, 9(4), 417–23. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9647906>
- Janssen, I. (2006). Influence of sarcopenia on the development of physical disability: the Cardiovascular Health Study. *Journal of the American Geriatrics Society*, 54(1), 56–62. <http://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.00540.x>
- Janssen, I., Baumgartner, R. N., Ross, R., Rosenberg, I. H., & Roubenoff, R. (2004). Skeletal muscle cutpoints associated with elevated physical disability risk in older men and women. *American Journal of Epidemiology*, 159(4), 413–21. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14769646>
- Janssen, I., Heymsfield, S. B., Baumgartner, R. N., & Ross, R. (2000). Estimation of skeletal muscle mass by bioelectrical impedance analysis. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md. : 1985)*, 89(2), 465–71. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10926627>
- Janssen, I., Heymsfield, S. B., & Ross, R. (2002). Low relative skeletal muscle mass (sarcopenia) in older persons is associated with functional impairment and physical disability. *Journal of the American Geriatrics Society*, 50(5), 889–96. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12028177>

- Janssen, I., Shepard, D. S., Katzmarzyk, P. T., & Roubenoff, R. (2004). The healthcare costs of sarcopenia in the United States. *Journal of the American Geriatrics Society*, 52(1), 80–5. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14687319>
- Javaheri, B., Stern, A. R., Lara, N., Dallas, M., Zhao, H., Liu, Y., ... Johnson, M. L. (2014). Deletion of a single  $\beta$ -catenin allele in osteocytes abolishes the bone anabolic response to loading. *Journal of Bone and Mineral Research : The Official Journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, 29(3), 705–15. <http://doi.org/10.1002/jbmr.2064>
- Jensen, J. E., Jensen, T. G., Smith, T. K., Johnston, D. A., & Dudrick, S. J. (1982). Nutrition in orthopaedic surgery. *The Journal of Bone and Joint Surgery. American Volume*, 64(9), 1263–72. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7142234>
- Jensen, J., Nyberg, L., Gustafson, Y., & Lundin-Olsson, L. (2003a). Fall and injury prevention in residential care--effects in residents with higher and lower levels of cognition. *Journal of the American Geriatrics Society*, 51(5), 627–35. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12752837>
- Jensen, J. S. (1980). Classification of trochanteric fractures. *Acta Orthopaedica Scandinavica*, 51(5), 803–10. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7468173>
- Johansson, C. a, Kent, B. E., & Shepard, K. F. (1983). Relationship between verbal command volume and magnitude of muscle contraction. *Physical Therapy*, 63(8), 1260–1265.
- Johnell, O., Borgstrom, F., Jonsson, B., & Kanis, J. (2007). Latitude, socioeconomic prosperity, mobile phones and hip fracture risk. *Osteoporosis International : A Journal Established as Result of Cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, 18(3), 333–7. <http://doi.org/10.1007/s00198-006-0245-4>
- Johnell, O., & Kanis, J. A. (2006). An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporosis International : A Journal Established as Result of Cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, 17(12), 1726–33. <http://doi.org/10.1007/s00198-006-0172-4>

- Johnell, O., Kanis, J. A., Oden, A., Johansson, H., De Laet, C., Delmas, P., ... Tenenhouse, A. (2005). Predictive value of BMD for hip and other fractures. *Journal of Bone and Mineral Research : The Official Journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, 20(7), 1185–94.  
<http://doi.org/10.1359/JBMR.050304>
- Johnell, O., Melton, L. J., Atkinson, E. J., O'Fallon, W. M., & Kurland, L. T. (1992). Fracture risk in patients with parkinsonism: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Age and Ageing*, 21(1), 32–8. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1553857>
- Joseph, C., Kenny, A. M., Taxel, P., Lorenzo, J. A., Duque, G., & Kuchel, G. A. (2005). Role of endocrine-immune dysregulation in osteoporosis, sarcopenia, frailty and fracture risk. *Molecular Aspects of Medicine*, 26(3), 181–201.  
<http://doi.org/10.1016/j.mam.2005.01.004>
- Judex, S., & Carlson, K. (2009). Is bone's response to mechanical signals dominated by gravitational loading. *Med Sci Sports Exerc*. Retrieved from [https://www.researchgate.net/profile/Kristian\\_Carlson/publication/26879369\\_Is\\_Bone's\\_Response\\_to\\_Mechanical\\_Signals\\_Dominated\\_by\\_Gravitational\\_Loading/links/543bfa030cf24a6ddb97d17f.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Kristian_Carlson/publication/26879369_Is_Bone's_Response_to_Mechanical_Signals_Dominated_by_Gravitational_Loading/links/543bfa030cf24a6ddb97d17f.pdf)
- Judex, S., & Rubin, C. T. (2010). Is bone formation induced by high-frequency mechanical signals modulated by muscle activity? *Journal of Musculoskeletal & Neuronal Interactions*, 10(1), 3–11. Retrieved from <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2919567&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Juffer, P., Jaspers, R. T., Lips, P., Bakker, A. D., & Klein-Nulend, J. (2012). Expression of muscle anabolic and metabolic factors in mechanically loaded MLO-Y4 osteocytes. *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism*, 302(4), E389–95. <http://doi.org/10.1152/ajpendo.00320.2011>
- Jung, T., Bader, N., & Grune, T. (2007). Lipofuscin: formation, distribution, and metabolic consequences. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1119, 97–111. <http://doi.org/10.1196/annals.1404.008>

- Kaji, H. (2013). Linkage between muscle and bone: common catabolic signals resulting in osteoporosis and sarcopenia. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, 16(3), 272–7.  
<http://doi.org/10.1097/MCO.0b013e32835fe6a5>
- Kalinkovich, A., & Livshits, G. (2015). Sarcopenia – The search for emerging biomarkers. *Ageing Research Reviews*, 22, 58–71.
- Kamimura, M. A., Draibe, S. A., Sigulem, D. M., & Cuppari, L. (2004). Métodos de avaliação da composição corporal em pacientes submetidos à hemodiálise. *Revista de Nutrição*, 17(1), 97–105. <http://doi.org/10.1590/S1415-52732004000100011>
- Kanis, J. A. (1994). Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: synopsis of a WHO report. WHO Study Group. *Osteoporosis International : A Journal Established as Result of Cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, 4(6), 368–81. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7696835>
- Kanis, J. A., Johansson, H., Oden, A., Johnell, O., De Laet, C., Eisman, J. A., ... Tenenhouse, A. (2004). A family history of fracture and fracture risk: a meta-analysis. *Bone*, 35(5), 1029–1037.  
<http://doi.org/10.1016/j.bone.2004.06.017>
- Kanis, J. A., & Johnell, O. (2005). Requirements for DXA for the management of osteoporosis in Europe. *Osteoporosis International : A Journal Established as Result of Cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, 16(3), 229–38.  
<http://doi.org/10.1007/s00198-004-1811-2>
- Kanis, J. A., Johnell, O., De Laet, C., Johansson, H., Oden, A., Delmas, P., ... Tenenhouse, A. (2004). A meta-analysis of previous fracture and subsequent fracture risk. *Bone*, 35(2), 375–382.  
<http://doi.org/10.1016/j.bone.2004.03.024>
- Kanis, J. a., Johnell, O., Oden, A., Johansson, H., & McCloskey, E. (2008). FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporosis International*, 19(4), 385–397.  
<http://doi.org/10.1007/s00198-007-0543-5>

- Kanis, J. A., McCloskey, E. V., Johansson, H., Oden, A., Melton, L. J., & Khaltayev, N. (2008). A reference standard for the description of osteoporosis. *Bone*, 42(3), 467–75. <http://doi.org/10.1016/j.bone.2007.11.001>
- Kanis, J. A., Melton, L. J., Christiansen, C., Johnston, C. C., & Khaltayev, N. (1994). The diagnosis of osteoporosis. *Journal of Bone and Mineral Research : The Official Journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, 9(8), 1137–41. <http://doi.org/10.1002/jbmr.5650090802>
- Kanis, J. A., Oden, A., Johnell, O., Jonsson, B., de Laet, C., & Dawson, A. (2001). The burden of osteoporotic fractures: a method for setting intervention thresholds. *Osteoporosis International : A Journal Established as Result of Cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, 12(5), 417–27. <http://doi.org/10.1007/s001980170112>
- Kanis, J. A., Odén, A., McCloskey, E. V., Johansson, H., Wahl, D. A., & Cooper, C. (2012). A systematic review of hip fracture incidence and probability of fracture worldwide. *Osteoporosis International*, 23(9), 2239–2256. <http://doi.org/10.1007/s00198-012-1964-3>
- Kanis, J., Johnell, O., Gullberg, B., Allander, E., Elffors, L., Ranstam, J., ... Ribot, C. (1999). Risk factors for hip fracture in men from southern Europe: the MEDOS study. Mediterranean Osteoporosis Study. *Osteoporosis International : A Journal Established as Result of Cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, 9(1), 45–54. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10367029>
- Kannus, P., Niemi, S., Parkkari, J., Palvanen, M., Vuori, I., & Järvinen, M. (1999). Hip fractures in Finland between 1970 and 1997 and predictions for the future. *Lancet (London, England)*, 353(9155), 802–5. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)04235-4](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)04235-4)
- Kannus, P., Parkkari, J., Sievänen, H., Heinonen, A., Vuori, I., & Järvinen, M. (1996). Epidemiology of hip fractures. *Bone*, 18(1 Suppl), 57S–63S. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8717549>



- Karagiannis, A., Papakitsou, E., Dretakis, K., Galanos, A., Megas, P., Lambiris, E., & Lyritis, G. P. (2006). Mortality rates of patients with a hip fracture in a southwestern district of Greece: ten-year follow-up with reference to the type of fracture. *Calcified Tissue International*, 78(2), 72–7.  
<http://doi.org/10.1007/s00223-005-0169-6>
- Karasik, D. (2011). How pleiotropic genetics of the musculoskeletal system can inform genomics and phenomics of aging. *Age (Dordrecht, Netherlands)*, 33(1), 49–62. <http://doi.org/10.1007/s11357-010-9159-3>
- Karpe, F. (2013). Insulin resistance by adiponectin deficiency: is the action in skeletal muscle? *Diabetes*, 62(3), 701–2. <http://doi.org/10.2337/db12-1519>
- Karpe, F., Dickmann, J. R., & Frayn, K. N. (2011). Fatty acids, obesity, and insulin resistance: time for a reevaluation. *Diabetes*, 60(10), 2441–9.  
<http://doi.org/10.2337/db11-0425>
- Katz, S., Ford, A. B., Moskowitz, R. W., Jackson, B. A., & Jaffe, M. W. (1963). Studies of illness in the aged. The index of ADL: a standardized measure of biological and psychosocial function. *JAMA*, 185, 914–9. Retrieved from  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14044222>
- Kaufman, H., Reznick, A., Stein, H., Barak, M., & Maor, G. (2008). The biological basis of the bone-muscle inter-relationship in the algorithm of fracture healing. *Orthopedics*. Retrieved from  
<http://www.healio.com/orthopedics/journals/ortho/2008-8-31-8/%7B8f005dfa-db27-47ed-8878-a26f5241aa5b%7D/the-biological-basis-of-the-bone-muscle-inter-relationship-in-the-----algorithm-of-fracture-healing>
- Kaysen, G. a, Larive, B., Painter, P., Craig, A., Lindsay, R. M., Rocco, M. V, ... Chertow, G. M. (2011). Baseline physical performance, health, and functioning of participants in the Frequent Hemodialysis Network (FHN) trial. *American Journal of Kidney Diseases : The Official Journal of the National Kidney Foundation*, 57(1), 101–12.  
<http://doi.org/10.1053/j.ajkd.2010.08.021>

- Kellogg International Work Group on the Prevention of Falls by the Elderly. (1987). The prevention of falls in later life. A report of the Kellogg International Work Group on the Prevention of Falls by the Elderly. *Danish Medical Bulletin*, 34 Suppl 4, 1–24. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3595217>
- Kelly, T. L., Wilson, K. E., & Heymsfield, S. B. (2009). Dual energy X-Ray absorptiometry body composition reference values from NHANES. *PloS One*, 4(9), e7038. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0007038>
- Kendig, H., Lucas, N., & Anstey, K. J. (2013). Thirty years of the United Nations and global ageing: An Australian perspective. *Australasian Journal on Ageing*, 32(SUPPL.2), 28–34. <http://doi.org/10.1111/ajag.12101>
- Kido, S., Hashimoto, Y., Segawa, H., Tatsumi, S., & Miyamoto, K. (2012). Muscle atrophy in patients with ckd results from fgf23/klotho-mediated suppression of insulin/igf-i signaling. *Kidney Research and Clinical Practice*, 31(2), A44. <http://doi.org/10.1016/j.krcp.2012.04.435>
- Kiel, D. P., O'Sullivan, P., Teno, J. M., & Mor, V. (1991). Health care utilization and functional status in the aged following a fall. *Medical Care*, 29(3), 221–8. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1997751>
- King, M. B., & Tinetti, M. E. (1996). A multifactorial approach to reducing injurious falls. *Clinics in Geriatric Medicine*, 12(4), 745–59. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8890114>
- Kirchengast, S., & Huber, J. (2012). Sex-specific associations between soft tissue body composition and bone mineral density among older adults. *Annals of Human Biology*, 39(3), 206–13. <http://doi.org/10.3109/03014460.2012.676067>
- Klein-Nulend, J., Bacabac, R. G., & Bakker, A. D. (2012). Mechanical loading and how it affects bone cells: the role of the osteocyte cytoskeleton in maintaining our skeleton. *European Cells & Materials*, 24, 278–91. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23007912>
- Klein-Nulend, J., Bacabac, R. G., Bakker, A. D., Vatsa, A., & Weinbaum, S. (2013). Mechanosensation and transduction in osteocytes. *Bone*, 54(2), 182–90. <http://doi.org/10.1016/j.bone.2012.10.013>

- Klein-Nulend, J., van der Plas, A., Semeins, C. M., Ajubi, N. E., Frangos, J. A., Nijweide, P. J., & Burger, E. H. (1995). Sensitivity of osteocytes to biomechanical stress in vitro. *FASEB Journal : Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 9(5), 441–5. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7896017>
- Klidjian, A. M., Foster, K. J., Kammerling, R. M., Cooper, A., & Karran, S. J. (1980). Relation of anthropometric and dynamometric variables to serious postoperative complications. *British Medical Journal*, 281(6245), 899–901. Retrieved from <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1714169&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Koeck, C. M., Schwappach, D. L., Niemann, F. M., Strassmann, T. J., Ebner, H., & Klaushofer, K. (2001). Incidence and costs of osteoporosis-associated hip fractures in Austria. *Wiener Klinische Wochenschrift*, 113(10), 371–7. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11432126>
- Koh, L. K., Saw, S. M., Lee, J. J., Leong, K. H., & Lee, J. (2001). Hip fracture incidence rates in Singapore 1991-1998. *Osteoporosis International : A Journal Established as Result of Cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, 12(4), 311–8. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11420781>
- Konnopka, A., Jerusel, N., & König, H.-H. (2009). The health and economic consequences of osteopenia- and osteoporosis-attributable hip fractures in Germany: estimation for 2002 and projection until 2050. *Osteoporosis International : A Journal Established as Result of Cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, 20(7), 1117–29. <http://doi.org/10.1007/s00198-008-0781-1>
- Koot, V. C. M., Kesselaer, S. M. M. J., Clevers, G. J., De Hooge, P., Weits, T., & Van Der Werken, C. (1996). EVALUATION OF THE SINGH INDEX FOR MEASURING OSTEOPOROSIS. *J Bone Joint Surg [Br]*, 7878(5), 831–4.

- Korostishevsky, M., Steves, C. J., Malkin, I., Spector, T., Williams, F. M., & Livshits, G. (2015). Genomics and metabolomics of muscular mass in community-based sample of UK females. *European Journal of Human Genetics : EJHG*. <http://doi.org/10.1038/ejhg.2015.85>
- Krasnoff, J., & Painter, P. (1999). The physiological consequences of bed rest and inactivity. *Advances in Renal Replacement Therapy*, 6(2), 124–32. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10230879>
- Krieger, D. A., Tate, C. A., McMillin-Wood, J., & Booth, F. W. (1980). Populations of rat skeletal muscle mitochondria after exercise and immobilization. *Journal of Applied Physiology: Respiratory, Environmental and Exercise Physiology*, 48(1), 23–8. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6444398>
- Kubota, T., Michigami, T., & Ozono, K. (2009). Wnt signaling in bone metabolism. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*, 27(3), 265–71. <http://doi.org/10.1007/s00774-009-0064-8>
- Kulmala, J., Sihvonen, S., Kallinen, M., Alen, M., Kiviranta, I., & Sipilä, S. (2007). Balance confidence and functional balance in relation to falls in older persons with hip fracture history. *Journal of Geriatric Physical Therapy* (2001), 30(3), 114–20. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18171495>
- Kumar, T. R. (2005). Too many follistatins: racing inside and getting out of the cell. *Endocrinology*, 146(12), 5048–51. <http://doi.org/10.1210/en.2005-1210>
- Kung, T., Springer, J., Doehner, W., Anker, S. D., & von Haehling, S. (2010). Novel treatment approaches to cachexia and sarcopenia: highlights from the 5th Cachexia Conference. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 19(4), 579–85. <http://doi.org/10.1517/13543781003724690>
- Kyle, R. F., Cabanela, M. E., Russell, T. A., Swiontkowski, M. F., Winquist, R. A., Zuckerman, J. D., ... Koval, K. J. (1994). Fractures of the proximal part of the femur. *J Bone Joint Surgery*, 76A, 924–50. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7797861>

- Kyle, R. F., Gustilo, R. B., & Premer, R. F. (1979). Analysis of six hundred and twenty-two intertrochanteric hip fractures. *The Journal of Bone and Joint Surgery. American Volume*, 61(2), 216–21. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/422605>
- Kyle, U. G., Bosaeus, I., De Lorenzo, A. D., Deurenberg, P., Elia, M., Gómez, J. M., ... Pichard, C. (2004). Bioelectrical impedance analysis--part I: review of principles and methods. *Clinical Nutrition (Edinburgh, Scotland)*, 23(5), 1226–43. <http://doi.org/10.1016/j.clnu.2004.06.004>
- Kyle, U. G., Genton, L., Hans, D., Karsegard, L., Slosman, D. O., & Pichard, C. (2001). Age-related differences in fat-free mass, skeletal muscle, body cell mass and fat mass between 18 and 94 years. *European Journal of Clinical Nutrition*, 55(8), 663–672. <http://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1601198>
- Kyle, U. G., Genton, L., Karsegard, L., Slosman, D. O., & Pichard, C. (2001). Single prediction equation for bioelectrical impedance analysis in adults aged 20--94 years. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*, 17(3), 248–53. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11312069>
- Kyle, U. G., Genton, L., Slosman, D. O., & Pichard, C. (2001). Fat-free and fat mass percentiles in 5225 healthy subjects aged 15 to 98 years. *Nutrition*, 17(7-8), 534–541. [http://doi.org/10.1016/S0899-9007\(01\)00555-X](http://doi.org/10.1016/S0899-9007(01)00555-X)
- Lake, B. D., & Wilson, J. (1975). Zebra body myopathy. Clinical, histochemical and ultrastructural studies. *Journal of the Neurological Sciences*, 24(4), 437–46. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/163896>
- Lang, T. F., Leblanc, A. D., Evans, H. J., & Lu, Y. (2006). Adaptation of the proximal femur to skeletal reloading after long-duration spaceflight. *Journal of Bone and Mineral Research : The Official Journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, 21(8), 1224–30. <http://doi.org/10.1359/jbmr.060509>
- Lang, T., Streeper, T., Cawthon, P., Baldwin, K., Taaffe, D. R., & Harris, T. B. (2010). Sarcopenia: Etiology, clinical consequences, intervention, and assessment. *Osteoporosis International*, 21(4), 543–559. <http://doi.org/10.1007/s00198-009-1059-y>

- Langlois, J. A., Mussolino, M. E., Visser, M., Looker, A. C., Harris, T., & Madans, J. (2001). Weight loss from maximum body weight among middle-aged and older white women and the risk of hip fracture: the NHANES I epidemiologic follow-up study. *Osteoporosis International : A Journal Established as Result of Cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, 12(9), 763–8. <http://doi.org/10.1007/s001980170053>
- Langlois, J. A., Visser, M., Davidovic, L. S., Maggi, S., Li, G., & Harris, T. B. (1998). Hip fracture risk in older white men is associated with change in body weight from age 50 years to old age. *Archives of Internal Medicine*, 158(9), 990–6. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9588432>
- Larsson, L. (1983). Histochemical characteristics of human skeletal muscle during aging. *Acta Physiologica Scandinavica*, 117(3), 469–71. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6880808>
- Larsson, S., Thelander, U., & Friberg, S. (1992). C-reactive protein (CRP) levels after elective orthopedic surgery. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, (275), 237–42. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1735220>
- Lau, E., Lee, J., & Suriwongpaisal, P. (2001). The incidence of hip fracture in four Asian countries: the Asian Osteoporosis Study (AOS). *Osteoporosis ....* Retrieved from <http://link.springer.com/article/10.1007/s001980170135>
- Lauretani, F., Bautmans, I., De Vita, F., Nardelli, A., Ceda, G. P., & Maggio, M. (2014). Identification and treatment of older persons with sarcopenia. *The Aging Male : The Official Journal of the International Society for the Study of the Aging Male*, 17(4), 199–204. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25207857>
- Lauretani, F., Russo, C. R., Bandinelli, S., Bartali, B., Cavazzini, C., Di Iorio, A., ... Ferrucci, L. (2003). Age-associated changes in skeletal muscles and their effect on mobility: an operational diagnosis of sarcopenia. *Journal of Applied Physiology*, 95(5), 1851–1860. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14555665>

- Lauretani, F., Semba, R. D., Bandinelli, S., Ray, A. L., Guralnik, J. M., & Ferrucci, L. (2007). Association of low plasma selenium concentrations with poor muscle strength in older community-dwelling adults: the InCHIANTI Study. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 86(2), 347–52. Retrieved from <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2645659&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Ławniczak, A., & Kmiec, Z. (2012). [Age-related changes of skeletal muscles: physiology, pathology and regeneration]. *Postępy Higieny I Medycyny Doświadczalnej (Online)*, 66, 392–400. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22922138>
- Lean, J. M., Mackay, A. G., Chow, J. W., & Chambers, T. J. (1996). Osteocytic expression of mRNA for c-fos and IGF-I: an immediate early gene response to an osteogenic stimulus. *The American Journal of Physiology*, 270(6 Pt 1), E937–45. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8764176>
- Leavy, B., Byberg, L., Michaëlsson, K., Melhus, H., & Åberg, A. C. (2015). The fall descriptions and health characteristics of older adults with hip fracture: a mixed methods study. *BMC Geriatrics*, 15(1), 1–11. <http://doi.org/10.1186/s12877-015-0036-x>
- Lee, S. J., & McPherron, A. C. (2001). Regulation of myostatin activity and muscle growth. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 98(16), 9306–11. Retrieved from <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=55416&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Lee, S.-J. (2004). Regulation of muscle mass by myostatin. *Annual Review of Cell and Developmental Biology*, 20, 61–86. <http://doi.org/10.1146/annurev.cellbio.20.012103.135836>
- Leipzig, R. M., Cumming, R. G., & Tinetti, M. E. (1999). Drugs and falls in older people: a systematic review and meta-analysis: I. Psychotropic drugs. *Journal of the American Geriatrics Society*, 47(1), 30–9. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9920227>

- Lemaire, V., Tobin, F. L., Greller, L. D., Cho, C. R., & Suva, L. J. (2004). Modeling the interactions between osteoblast and osteoclast activities in bone remodeling. *Journal of Theoretical Biology*, 229(3), 293–309.  
<http://doi.org/10.1016/j.jtbi.2004.03.023>
- Lengyel, a. M. J., & De Sá, L. B. P. C. (2008). Modulação da secreção do hormônio de crescimento pela (por la) ghrelina e secretagogos do hormônio de crescimento. *Salud(i)Ciencia*, 16(5), 505–508.  
<http://doi.org/10.1590/S0004-27302008000500003>
- Levy, A. R., Mayo, N. E., & Grimard, G. (1995). Rates of transcervical and pertrochanteric hip fractures in the province of Quebec, Canada, 1981-1992. *American Journal of Epidemiology*, 142(4), 428–36. Retrieved from  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7625408>
- Lexell, J., Henriksson-Larsén, K., Winblad, B., & Sjöström, M. (1983). Distribution of different fiber types in human skeletal muscles: effects of aging studied in whole muscle cross sections. *Muscle & Nerve*, 6(8), 588–95. Retrieved from  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6646161>
- Li, P., Ma, Y., Shen, H., & Han, H. (2012). Cytoskeletal reorganization mediates fluid shear stress-induced ERK5 activation in osteoblastic cells. *Cell Biology* .... Retrieved from  
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1042/CBI20110113/full>
- Liang, H., Pun, S., & Wronski, T. J. (1999). Bone anabolic effects of basic fibroblast growth factor in ovariectomized rats. *Endocrinology*, 140(12), 5780–8.  
<http://doi.org/10.1210/endo.140.12.7195>
- Lichtenstein, M. J., Griffin, M. R., Cornell, J. E., Malcolm, E., & Ray, W. A. (1994). Risk factors for hip fractures occurring in the hospital. *American Journal of Epidemiology*, 140(9), 830–8. Retrieved from  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7977293>
- Lim, S., Koo, B. K., Lee, E. J., Park, J. H., Kim, M. H., Shin, K. H., ... Shin, C. S. (2008). Incidence of hip fractures in Korea. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*, 26(4), 400–5. <http://doi.org/10.1007/s00774-007-0835-z>



- Linnane, A. W., Marzuki, S., Ozawa, T., & Tanaka, M. (1989). Mitochondrial DNA mutations as an important contributor to ageing and degenerative diseases. *Lancet (London, England)*, 1(8639), 642–5. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2564461>
- Lippi, G., & Cervellin, G. (2014). Risk assessment of post-infarction heart failure. Systematic review on the role of emerging biomarkers. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, 51(1), 13–29. <http://doi.org/10.3109/10408363.2013.863267>
- Lippi, G., Sanchis-Gomar, F., & Montagnana, M. (2014). Biological markers in older people at risk of mobility limitations. *Current Pharmaceutical Design*, 20(19), 3222–44. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24050159>
- Lips, P., Bouillon, R., Van Schoor, N. M., Vanderschueren, D., Verschueren, S., Kuchuk, N., ... Boonen, S. (2010). Reducing fracture risk with calcium and vitamin D. *Clinical Endocrinology*, 73(3), 277–285. <http://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2009.03701.x>
- Liu, C.-J., & Latham, N. K. (2009). Progressive resistance strength training for improving physical function in older adults. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, (3), CD002759. <http://doi.org/10.1002/14651858.CD002759.pub2>
- Liu, R., Schindeler, A., & Little, D. (2010). The potential role of muscle in bone repair. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. Retrieved from [https://www.researchgate.net/profile/David\\_Little/publication/41622963\\_The\\_potential\\_role\\_of\\_muscle\\_in\\_bone\\_repair/links/0046351d5a1f79b7de000000.pdf](https://www.researchgate.net/profile/David_Little/publication/41622963_The_potential_role_of_muscle_in_bone_repair/links/0046351d5a1f79b7de000000.pdf)
- Liu, Y., & Sweeney, G. (2014). Adiponectin action in skeletal muscle. *Best Practice & Research. Clinical Endocrinology & Metabolism*, 28(1), 33–41. <http://doi.org/10.1016/j.beem.2013.08.003>
- Lloyd, S. A., Lang, C. H., Zhang, Y., Paul, E. M., Laufenberg, L. J., Lewis, G. S., & Donahue, H. J. (2014). Interdependence of muscle atrophy and bone loss induced by mechanical unloading. *Journal of Bone and Mineral Research : The Official Journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, 29(5), 1118–30. <http://doi.org/10.1002/jbmr.2113>

- Löfman, O., Berglund, K., Larsson, L., & Toss, G. (2002). Changes in hip fracture epidemiology: redistribution between ages, genders and fracture types. *Osteoporosis International : A Journal Established as Result of Cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, 13(1), 18–25.  
<http://doi.org/10.1007/s198-002-8333-x>
- Looker, A. C., & Mussolino, M. E. (2008). Serum 25-hydroxyvitamin D and hip fracture risk in older U.S. white adults. *Journal of Bone and Mineral Research : The Official Journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, 23(1), 143–50. <http://doi.org/10.1359/jbmr.071003>
- Lord, S. R., & Bashford, G. M. (1996). Shoe characteristics and balance in older women. *Journal of the American Geriatrics Society*, 44(4), 429–33. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8636591>
- Lord, S., & Ward, J. (1994). Physiological Factors Associated with Falls in Older Community-Dwelling Women. *Journal of the American ...* Retrieved from <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1532-5415.1994.tb06218.x/full>
- Lorich, D., Geller, D., & Nielson, J. (2003). Osteoporotic pertrochanteric hip fractures: management and current controversies. *Instructional Course Lectures*. Retrieved from <http://europepmc.org/abstract/med/15116633>
- Loureiro, A., Mills, P. M., & Barrett, R. S. (2013). Muscle weakness in hip osteoarthritis: a systematic review. *Arthritis Care & Research*, 65(3), 340–52. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22833493>
- Lowe, J. S. (2015). *Human Histology* (Fourth Edi). Philadelphia: Mosby.
- Lu, C., Miclau, T., Hu, D., & Marcucio, R. S. (2007). Ischemia leads to delayed union during fracture healing: a mouse model. *Journal of Orthopaedic Research : Official Publication of the Orthopaedic Research Society*, 25(1), 51–61.  
<http://doi.org/10.1002/jor.20264>
- Lu, H. H., & Thomopoulos, S. (2013). Functional attachment of soft tissues to bone: development, healing, and tissue engineering. *Annual Review of Biomedical Engineering*, 15, 201–26. <http://doi.org/10.1146/annurev-bioeng-071910-124656>

- Lu, H., Mai, Z., Xu, Y., Wang, W., & Ai, H. (2012). Mechanical loading induced expression of bone morphogenetic protein-2, alkaline phosphatase activity, and collagen synthesis in osteoblastic MC3T3-E1 cells. *Chinese Medical Journal*, 125(22), 4093–7. Retrieved from <http://europepmc.org/abstract/med/23158149>
- Lucas-Championnière, J. (1910). *Traitement des fractures par le massage et al mobilisation*. (Steinheil G., Ed.). Paris.
- Luft, J. H. (1961). Improvements in epoxy resin embedding methods. *The Journal of Biophysical and Biochemical Cytology*, 9, 409–14. Retrieved from <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2224998&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Luna-Heredia, E., Martín-Peña, G., & Ruiz-Galiana, J. (2005). Handgrip dynamometry in healthy adults. *Clinical Nutrition (Edinburgh, Scotland)*, 24(2), 250–8. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15784486>
- Luukinen, H., Koski, K., Laippala, P., & Kivelä, S. L. (1997). Factors predicting fractures during falling impacts among home-dwelling older adults. *Journal of the American Geriatrics Society*, 45(11), 1302–9. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9361654>
- Lyritis, G. (1996). Epidemiology of hip fracture: the MEDOS study. *Osteoporosis International*. Retrieved from <http://www.springerlink.com/index/R83059581L072514.pdf>
- Ma, H. T., Griffith, J. F., Xu, L., & Leung, P. C. (2014). The functional muscle-bone unit in subjects of varying BMD. *Osteoporosis International : A Journal Established as Result of Cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, 25(3), 999–1004. <http://doi.org/10.1007/s00198-013-2482-7>
- Machado, A., Nicolau, R., & Dias, C. M. (2009). Consumo de tabaco na população portuguesa retratado pelo Inquérito Nacional de Saúde (2005/2006). *Revista Portuguesa de Pneumologia*, 15(6), 1005–1027.
- Maffulli, N., Dougall, T., Brown, M., & Golden, M. (1999). Nutritional differences in patients with proximal femoral fractures. *Age and Ageing*. Retrieved from <http://ageing.oxfordjournals.org/content/28/5/458.short>

- Magee, K. R., & Shy, G. M. (1956). A new congenital non-progressive myopathy. *Brain : A Journal of Neurology*, 79(4), 610–21. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13396066>
- Mahoney, F. I., & Barthel, D. W. (1965). Functional Evaluation: The Barthel Index. *Maryland State Medical Journal*, 14, 61–5. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14258950>
- Mair, W.G.P., Tomé, F.M.S. (1972). Atlas of the ultrastructure of diseased human muscle. Churchill Livingstone, Edinburgh
- Malasana, G., Brignole, M., Daccarett, M., Sherwood, R., & Hamdan, M. H. (2011). The prevalence and cost of the faint and fall problem in the state of Utah. *Pacing and Clinical Electrophysiology : PACE*, 34(3), 278–83. <http://doi.org/10.1111/j.1540-8159.2010.02930.x>
- Malaval, L., & Aubin, J. E. (2001). Biphasic effects of leukemia inhibitory factor on osteoblastic differentiation. *Journal of Cellular Biochemistry. Supplement, Suppl 36*, 63–70. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11455571>
- Malinzak, R. A., Ritter, M. A., Berend, M. E., Meding, J. B., Olberding, E. M., & Davis, K. E. (2009). Morbidly obese, diabetic, younger, and unilateral joint arthroplasty patients have elevated total joint arthroplasty infection rates. *The Journal of Arthroplasty*, 24(6 Suppl), 84–8. <http://doi.org/10.1016/j.arth.2009.05.016>
- Marantes, I., Achenbach, S. J., Atkinson, E. J., Khosla, S., Melton, L. J., & Amin, S. (2011). Is vitamin D a determinant of muscle mass and strength? *Journal of Bone and Mineral Research : The Official Journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, 26(12), 2860–71. Retrieved from <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3248226&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Marottoli, R. A., Berkman, L. F., & Cooney, L. M. (1992). Decline in physical function following hip fracture. *Journal of the American Geriatrics Society*, 40(9), 861–6. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1512379>

- Marques, A., Mota, A., Canhão, H., Romeu, J. C., Machado, P., Ruano, A., ... Pereira da Silva, J. A. (2013). A FRAX model for the estimation of osteoporotic fracture probability in Portugal. *Acta Reumatológica Portuguesa*, 38(2), 104–12. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24141347>
- Marques, A., Lourenço, Ó., da Silva, J. A. P., & Portuguese Working Group for the Study of the Burden of Hip Fractures in Portugal. (2015). The burden of osteoporotic hip fractures in Portugal: costs, health related quality of life and mortality. *Osteoporosis International : A Journal Established as Result of Cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, 26(11), 2623–30. <http://doi.org/10.1007/s00198-015-3171-5>
- Martin, A. C. (2011). Osteoporosis in men: a review of endogenous sex hormones and testosterone replacement therapy. *Journal of Pharmacy Practice*, 24(3), 307–15. <http://doi.org/10.1177/0897190010397716>
- Marzetti, E., Calvani, R., Cesari, M., Buford, T. W., Lorenzi, M., Behnke, B. J., & Leeuwenburgh, C. (2013). Mitochondrial dysfunction and sarcopenia of aging: from signaling pathways to clinical trials. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 45(10), 2288–301. Retrieved from <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3759621&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Massagué, J., Seoane, J., & Wotton, D. (2005). Smad transcription factors. *Genes & Development*, 19(23), 2783–2810. <http://doi.org/10.1101/gad.1350705>
- Masucci, R. C. (2004). Fracturas de cadera y osteoporosis Incidencia del género, la edad y la densidad mineral ósea.
- Mathias, S., Nayak, U. S., & Isaacs, B. (1986). Balance in elderly patients: the “get-up and go” test. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 67(6), 387–9. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3487300>
- Mathiowetz, V., Kashman, N., Volland, G., Weber, K., Dowe, M., & Rogers, S. (1985). Grip and pinch strength: normative data for adults. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 66(2), 69–74. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3970660>

- Matos, L. C., Tavares, M. M., & Amaral, T. F. (2007). Handgrip strength as a hospital admission nutritional risk screening method. *European Journal of Clinical Nutrition*, 61(9), 1128–1135.  
<http://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1602627>
- Mautalen, C. A., Vega, E. M., & Einhorn, T. A. (1996). Are the etiologies of cervical and trochanteric hip fractures different? *Bone*, 18(3 Suppl), 133S–137S.  
 Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8777078>
- Mayor, S. (2004). NICE issues guideline to prevent falls in elderly people. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 329(7477), 1258.  
<http://doi.org/10.1136/bmj.329.7477.1258-e>
- McArdle, B. (1951). Myopathy due to a defect in muscle glycogen breakdown. *Clinical Science*, 10(1), 13–35. Retrieved from  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24540673>
- McCarthy, E. F. (2011). Perspective: skeletal complications of space flight. *Skeletal Radiology*, 40(6), 661–3. <http://doi.org/10.1007/s00256-011-1100-z>
- McLean, R. R. (2009). Proinflammatory cytokines and osteoporosis. *Current Osteoporosis Reports*, 7(4), 134–9. Retrieved from  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19968917>
- McPherron, A. C., Lawler, A. M., & Lee, S. J. (1997). Regulation of skeletal muscle mass in mice by a new TGF-beta superfamily member. *Nature*, 387(6628), 83–90. <http://doi.org/10.1038/387083a0>
- Meck, J. V., Dreyer, S. A., & Warren, L. E. (2009). Long-duration head-down bed rest: project overview, vital signs, and fluid balance. *Aviation, Space, and Environmental Medicine*, 80(5 Suppl), A1–8. Retrieved from  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19476163>
- Melton, L. J. (1996). Epidemiology of hip fractures: implications of the exponential increase with age. *Bone*, 18(3 Suppl), 121S–125S. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8777076>
- Melton, L. J., Kearns, A. E., Atkinson, E. J., Bolander, M. E., Achenbach, S. J., Huddleston, J. M., ... Leibson, C. L. (2009). Secular trends in hip fracture incidence and recurrence. *Osteoporosis International : A Journal Established as Result of Cooperation between the European Foundation for Osteoporosis*

- and the National Osteoporosis Foundation of the USA, 20(5), 687–94.  
<http://doi.org/10.1007/s00198-008-0742-8>
- Melton, L. J., Khosla, S., Crowson, C. S., O'Connor, M. K., O'Fallon, W. M., & Riggs, B. L. (2000). Epidemiology of sarcopenia. *Journal of the American Geriatrics Society*, 48(6), 625–30. Retrieved from  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10855597>
- Melton, L. J., Riggs, B. L., Achenbach, S. J., Amin, S., Camp, J. J., Rouleau, P. A., ... Khosla, S. (2006). Does reduced skeletal loading account for age-related bone loss? *Journal of Bone and Mineral Research : The Official Journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, 21(12), 1847–55.  
<http://doi.org/10.1359/jbmr.060908>
- Memon, A., Pospula, W. M., Tantawy, A. Y., Abdul-Ghafar, S., Suresh, A., & Al-Rowaih, A. (1998). Incidence of hip fracture in Kuwait. *International Journal of Epidemiology*, 27(5), 860–5. Retrieved from  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9839744>
- Mendes, J., Azevedo, A., & Amaral, T. F. (2013). Força de preensão da mão - Quantificação, determinantes e utilidade clínica. *Arquivos de Medicina*, 27(3), 115–120.
- Menshikova, E. V., Ritov, V. B., Fairfull, L., Ferrell, R. E., Kelley, D. E., & Goodpaster, B. H. (2006). Effects of Exercise on Mitochondrial Content and Function in Aging Human Skeletal Muscle. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, 61(6), 534–540.  
[http://doi.org/10.1016/S1096-4959\(03\)00223-9](http://doi.org/10.1016/S1096-4959(03)00223-9)
- Mescher, A. (2013). *Junqueira's Basic Histology* (Thirteenth). Mc Graw Hill.
- Michelson, J. D., Myers, A., Jinnah, R., Cox, Q., & Van Natta, M. (1995). Epidemiology of hip fractures among the elderly. Risk factors for fracture type. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, (311), 129–35. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7634567>
- Migliaccio, S., Greco, E. A., Fornari, R., Donini, L. M., & Lenzi, A. (2011). Is obesity in women protective against osteoporosis? *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity : Targets and Therapy*, 4, 273–82.  
<http://doi.org/10.2147/DMSO.S11920>

- Minetti, G. C., Colussi, C., Adami, R., Serra, C., Mozzetta, C., Parente, V., ... Puri, P. L. (2006). Functional and morphological recovery of dystrophic muscles in mice treated with deacetylase inhibitors. *Nature Medicine*, 12(10), 1147–50. <http://doi.org/10.1038/nm1479>
- Mo, C., Romero-Suarez, S., Bonewald, L., Johnson, M., & Brotto, M. (2012). Prostaglandin E2: from clinical applications to its potential role in bone-muscle crosstalk and myogenic differentiation. *Recent Patents on Biotechnology*, 6(3), 223–9. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23092433>
- Moffatt, P., & Thomas, G. P. (2009). Osteocrin--beyond just another bone protein? *Cellular and Molecular Life Sciences : CMLS*, 66(7), 1135–9. <http://doi.org/10.1007/s00018-009-8716-3>
- Montgomery, E., Pennington, C., Isales, C. M., & Hamrick, M. W. (2005). Muscle-bone interactions in dystrophin-deficient and myostatin-deficient mice. *The Anatomical Record. Part A, Discoveries in Molecular, Cellular, and Evolutionary Biology*, 286(1), 814–22. <http://doi.org/10.1002/ar.a.20224>
- Montgomery, H., Clarkson, P., Barnard, M., Bell, J., Brynes, A., Dollery, C., ... Humphries, S. (1999). Angiotensin-converting-enzyme gene insertion/deletion polymorphism and response to physical training. *Lancet (London, England)*, 353(9152), 541–5. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)07131-1](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)07131-1)
- Moon, M.-S., Kim, S.-S., Lee, S.-Y., Jeon, D.-J., Yoon, M.-G., Kim, S.-S., & Moon, H. (2014). Preoperative Nutritional Status of the Surgical Patients in Jeju. *Clinics in Orthopedic Surgery*, 6(3), 350. <http://doi.org/10.4055/cios.2014.6.3.350>
- Moreno-Navarrete, J. M., Ortega, F., Serrano, M., Guerra, E., Pardo, G., Tinahones, F., ... Fernández-Real, J. M. (2013). Irisin is expressed and produced by human muscle and adipose tissue in association with obesity and insulin resistance. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 98(4), E769–78. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23436919>
- Morgan, J. L. L., Zwart, S. R., Heer, M., Ploutz-Snyder, R., Ericson, K., & Smith, S. M. (2012). Bone metabolism and nutritional status during 30-day head-down-tilt bed rest. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md. : 1985)*, 113(10),



- 1519–29. <http://doi.org/10.1152/japplphysiol.01064.2012>
- Morley, J. E. Sarcopenia: diagnosis and treatment. *The Journal of Nutrition, Health & Aging*, 12(7), 452–6. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18615226>
- Morley, J. E. (2001). Anorexia, body composition, and ageing. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, 4(1), 9–13. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11122553>
- Morley, J. E. (2008). Sarcopenia: diagnosis and treatment. *The Journal of Nutrition, Health & Aging*, 12(7), 452–6. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18615226>
- Morley, J. E., Anker, S. D., & Evans, W. J. (2009). Cachexia and aging: an update based on the Fourth International Cachexia Meeting. *The Journal of Nutrition, Health & Aging*, 13(1), 47–55. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19151908>
- Morley, J. E., Argiles, J. M., Evans, W. J., Bhasin, S., Cella, D., Deutz, N. E. P., ... Anker, S. D. (2010). Nutritional recommendations for the management of sarcopenia. *Journal of the American Medical Directors Association*, 11(6), 391–396. <http://doi.org/10.1016/j.jamda.2010.04.014>
- Morley, J. E., Baumgartner, R. N., Roubenoff, R., Mayer, J., & Nair, K. S. (2001). Sarcopenia. *The Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, 137(4), 231–43. <http://doi.org/10.1067/mlc.2001.113504>
- Morley, J. E., Kaiser, F. E., Perry, H. M., Patrick, P., Morley, P. M., Stauber, P. M., ... Garry, P. J. (1997). Longitudinal changes in testosterone, luteinizing hormone, and follicle-stimulating hormone in healthy older men. *Metabolism: Clinical and Experimental*, 46(4), 410–3. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9109845>
- Morley, J. E., Kumar, V. B., Mattammal, M. B., Farr, S., Morley, P. M., & Flood, J. F. (1996). Inhibition of feeding by a nitric oxide synthase inhibitor: effects of aging. *European Journal of Pharmacology*, 311(1), 15–9. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8884231>
- Morley, J. E., & Thomas, D. R. (1999). Anorexia and aging: pathophysiology. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*, 15(6), 499–503. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10378207>

- Morse, J. M. (1997). *Preventing patients falls*. Thousand Oaks, CA: Sage Publications.
- Mousavi, K., & Jasmin, B. J. (2006). BDNF is expressed in skeletal muscle satellite cells and inhibits myogenic differentiation. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 26(21), 5739–49. <http://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5398-05.2006>
- Moyer, V. A. (2012). Prevention of falls in community-dwelling older adults: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Annals of Internal Medicine*, 157(3), 197–204. <http://doi.org/10.7326/0003-4819-157-3-201208070-00462>
- Muir, J., Judex, S., Qin, Y., & Rubin, C. (2011). Postural instability caused by extended bed rest is alleviated by brief daily exposure to low magnitude mechanical signals. *Gait & Posture*. Retrieved from <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0966636210004492>
- Müller-Höcker, J. (1989). Cytochrome-c-oxidase deficient cardiomyocytes in the human heart--an age-related phenomenon. A histochemical ultracytochemical study. *The American Journal of Pathology*, 134(5), 1167–73. Retrieved from <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1879907&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Müller-Höcker, J. (1992). Mitochondria and ageing. *Brain Pathology (Zurich, Switzerland)*, 2(2), 149–58. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1341956>
- Müller, M., Koch, P., Nazarian, S., & Schatzker, J. (1990). *The comprehensive classification of fractures of long bones*. Berlin: Springer. Retrieved from [https://www.google.com/books?hl=pt-PT&lr=&id=t0CgBQAAQBAJ&oi=fnd&pg=PT14&dq=Müller+M.E.,+Nazarian+S.,+Koch+P.,+and+Schatzker+J.:+In+\(eds\):+The+comprehensive+classification+of+fractures+of+long+bones.+Berlin:+Springer,+1990.+pp.+116-121&ots=U5wNus07C8](https://www.google.com/books?hl=pt-PT&lr=&id=t0CgBQAAQBAJ&oi=fnd&pg=PT14&dq=Müller+M.E.,+Nazarian+S.,+Koch+P.,+and+Schatzker+J.:+In+(eds):+The+comprehensive+classification+of+fractures+of+long+bones.+Berlin:+Springer,+1990.+pp.+116-121&ots=U5wNus07C8)
- Murad, M. H., Elamin, K. B., Abu Elnour, N. O., Elamin, M. B., Alkatib, A. A., Fatourechi, M. M., ... Montori, V. M. (2011). Clinical review: The effect of vitamin D on falls: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of*

- Clinical Endocrinology and Metabolism*, 96(10), 2997–3006.  
<http://doi.org/10.1210/jc.2011-1193>
- Murphy, M. C., Brooks, C. N., New, S. A., & Lumbers, M. L. (2000). The use of the Mini-Nutritional Assessment (MNA) tool in elderly orthopaedic patients. *European Journal of Clinical Nutrition*, 54(7), 555–62. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10918465>
- Muscaritoli, M., Anker, S. D., Argilés, J., Aversa, Z., Bauer, J. M., Biolo, G., ... Sieber, C. C. (2010). Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: Joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG) “cachexia-anorexia in chronic wasting diseases” and “nutrition in geriatrics.” *Clinical Nutrition*, 29(2), 154–159. <http://doi.org/10.1016/j.clnu.2009.12.004>
- Muscaritoli, M., Lucia, S., & Molino, A. (2013). Sarcopenia In Critically Ill Patients : The New Pandemia. *Minerva Anestesiologica*, 79(7), 771–777.
- Mussolino, M. E., Looker, A. C., Madans, J. H., Langlois, J. A., & Orwoll, E. S. (1998). Risk factors for hip fracture in white men: the NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. *Journal of Bone and Mineral Research : The Official Journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, 13(6), 918–24.  
<http://doi.org/10.1359/jbmr.1998.13.6.918>
- Myers, A. H., Young, Y., & Langlois, J. A. (1996). Prevention of falls in the elderly. *Bone*, 18(1 Suppl), 87S–101S. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8717552>
- Nabulsi, M., Mahfoud, Z., El-Rassi, R., Al-Shaar, L., Maalouf, J., & El-Hajj Fuleihan, G. (2013). Gender differences in the heritability of musculoskeletal and body composition parameters in mother-daughter and mother-son pairs. *Journal of Clinical Densitometry : The Official Journal of the International Society for Clinical Densitometry*, 16(2), 223–30.  
<http://doi.org/10.1016/j.jocd.2012.04.004>
- Nakae, Y., Stoward, P. J., Kashiya, T., Shono, M., Akagi, A., Matsuzaki, T., & Nonaka, I. (2004). Early onset of lipofuscin accumulation in dystrophin-deficient skeletal muscles of DMD patients and mdx mice. *Journal of Molecular Histology*, 35(5), 489–99. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15571326>

- Nakamura, K., Kurokawa, T., Aoyama, I., Hanada, K., Tamura, M., & Kawaguchi, H. (1998). Stimulation of bone formation by intraosseous injection of basic fibroblast growth factor in ovariectomised rats. *International Orthopaedics*, 22(1), 49–54. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9549582>
- Nakatani, M., Takehara, Y., Sugino, H., Matsumoto, M., Hashimoto, O., Hasegawa, Y., ... Tsuchida, K. (2008). Transgenic expression of a myostatin inhibitor derived from follistatin increases skeletal muscle mass and ameliorates dystrophic pathology in mdx mice. *FASEB Journal : Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 22(2), 477–87. <http://doi.org/10.1096/fj.07-8673com>
- Nass, R., Pezzoli, S. S., Oliveri, M. C., Patrie, J. T., Harrell, F. E., Clasey, J. L., ... Thorner, M. O. (2008). Effects of an oral ghrelin mimetic on body composition and clinical outcomes in healthy older adults: a randomized trial. *Annals of Internal Medicine*, 149(9), 601–11. Retrieved from <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2757071&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Need, A. G., O'Loughlin, P. D., Morris, H. A., Horowitz, M., & Nordin, B. E. C. (2004). The effects of age and other variables on serum parathyroid hormone in postmenopausal women attending an osteoporosis center. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 89(4), 1646–9. <http://doi.org/10.1210/jc.2003-031539>
- Need, A. G., O'Loughlin, P. D., Morris, H. A., Horowitz, M., & Nordin, B. E. C. (2009). The Effects of Age and Other Variables on Serum Parathyroid Hormone in Postmenopausal Women Attending an Osteoporosis Center. <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2003-031539>.
- Neville, H. E., Ringel, S. P., Guggenheim, M. A., Wehling, C. A., & Starceovich, J. M. (1983). Ultrastructural and histochemical abnormalities of skeletal muscle in patients with chronic vitamin E deficiency. *Neurology*, 33(4), 483–8. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6188077>
- Nevitt, M. C., Cummings, S. R., Kidd, S., & Black, D. (1989). Risk factors for recurrent nonsyncopal falls. A prospective study. *JAMA*, 261(18), 2663–8. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2709546>

- Newman, A. B., Kupelian, V., Visser, M., Simonsick, E., Goodpaster, B., Nevitt, M., ... Harris, T. B. (2003). Sarcopenia: alternative definitions and associations with lower extremity function. *Journal of the American Geriatrics Society*, 51(11), 1602–9. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14687390>
- Newman, A. B., Kupelian, V., Visser, M., Simonsick, E. M., Goodpaster, B. H., Kritchevsky, S. B., ... Harris, T. B. (2006). Strength, but not muscle mass, is associated with mortality in the health, aging and body composition study cohort. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, 61(1), 72–77. <http://doi.org/10.1093/gerona/61.1.72>
- Nielsen, J., & Ørtenblad, N. (2013). Physiological aspects of the subcellular localization of glycogen in skeletal muscle. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism = Physiologie Appliquée, Nutrition et Métabolisme*, 38(2), 91–9. <http://doi.org/10.1139/apnm-2012-0184>
- Nielsen, S., & Pedersen, B. K. (2008). Skeletal muscle as an immunogenic organ. *Current Opinion in Pharmacology*, 8(3), 346–51. <http://doi.org/10.1016/j.coph.2008.02.005>
- Nielson, C., & Bouxsein, M. (2009). Trochanteric soft tissue thickness and hip fracture in older men. *The Journal of ...* Retrieved from <http://press.endocrine.org/doi/abs/10.1210/jc.2008-1640>
- Nieves, J. W. (2013). Skeletal effects of nutrients and nutraceuticals, beyond calcium and vitamin D. *Osteoporosis International : A Journal Established as Result of Cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, 24(3), 771–86. <http://doi.org/10.1007/s00198-012-2214-4>
- NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. (2001). Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA*, 285(6), 785–95. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11176917>
- NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and T. (2001). Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA*, 285(6), 785–95. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11176917>

- Nilsson, B. E., & Westlin, N. E. (1972). THE PLASMA CONCENTRATION OF ALKALINE PHOSPHATASE, PHOSPHORUS AND CALCIUM FOLLOWING FEMORAL NECK FRACTURE. *Acta Orthop. Scandinav*, 43(6), 504–510.
- Nishizawa, H., Matsuda, M., Yamada, Y., Kawai, K., Suzuki, E., Makishima, M., ... Shimomura, I. (2004). Musclin, a novel skeletal muscle-derived secretory factor. *The Journal of Biological Chemistry*, 279(19), 19391–5.  
<http://doi.org/10.1074/jbc.C400066200>
- Noack, S., Seiffart, V., Willbold, E., Laggies, S., Winkel, A., Shahab-Osterloh, S., ... Hoffmann, A. (2014). Periostin secreted by mesenchymal stem cells supports tendon formation in an ectopic mouse model. *Stem Cells and Development*, 23(16), 1844–57. <http://doi.org/10.1089/scd.2014.0124>
- Noelker, L. S., & Browdie, R. (2014). Sidney Katz, MD: a new paradigm for chronic illness and long-term care. *The Gerontologist*, 54(1), 13–20.  
<http://doi.org/10.1093/geront/gnt086>
- Noguchi, M., Kikuchi, H., Ishibashi, M., & Noda, S. (2003). Percentage of the positive area of bone metastasis is an independent predictor of disease death in advanced prostate cancer. *British Journal of Cancer*, 88(2), 195–201.  
<http://doi.org/10.1038/sj.bjc.6600715>
- Norman, K., Schütz, T., Kemps, M., Josef Lübke, H., Lochs, H., & Pirlich, M. (2005). The Subjective Global Assessment reliably identifies malnutrition-related muscle dysfunction. *Clinical Nutrition (Edinburgh, Scotland)*, 24(1), 143–50.  
<http://doi.org/10.1016/j.clnu.2004.08.007>
- Norman, K., Stobäus, N., Gonzalez, M. C., Schulzke, J.-D., & Pirlich, M. (2011). Hand grip strength: outcome predictor and marker of nutritional status. *Clinical Nutrition (Edinburgh, Scotland)*, 30(2), 135–42. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21035927>
- Norton, R., Campbell, A. J., Lee-Joe, T., Robinson, E., & Butler, M. (1997). Circumstances of falls resulting in hip fractures among older people. *Journal of the American Geriatrics Society*, 45(9), 1108–12. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9288020>
- Nyboer, J. (1950). Electrical impedance plethysmography; a physical and physiologic approach to peripheral vascular study. *Circulation*, 2(6), 811–21. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14783833>

- Odén, A., McCloskey, E. V, Johansson, H., & Kanis, J. A. (2013). Assessing the impact of osteoporosis on the burden of hip fractures. *Calcified Tissue International*, 92(1), 42–9. <http://doi.org/10.1007/s00223-012-9666-6>
- Ohlsson, C., Mohan, S., Sjögren, K., Tivesten, A., Isgaard, J., Isaksson, O., ... Svensson, J. (2009). The role of liver-derived insulin-like growth factor-I. *Endocrine Reviews*, 30(5), 494–535. <http://doi.org/10.1210/er.2009-0010>
- Ohsawa, Y., Hagiwara, H., Nakatani, M., Yasue, A., Moriyama, K., Murakami, T., ... Sunada, Y. (2006). Muscular atrophy of caveolin-3-deficient mice is rescued by myostatin inhibition. *The Journal of Clinical Investigation*, 116(11), 2924–34. <http://doi.org/10.1172/JCI28520>
- Oldfors, A. (2010). Ultrastructural study of muscle. In: Karpati G, Hilton-Jones DA, Bushby K (eds) Disorders of voluntary muscle, 8th edn. Cambridge University Press, Cambridge, pp 128–150
- Oliver, D., Britton, M., Seed, P., Martin, F. C., & Hopper, A. H. (1997). Development and evaluation of evidence based risk assessment tool (STRATIFY) to predict which elderly inpatients will fall: case-control and cohort studies. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 315(7115), 1049–53. Retrieved from <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2127684&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Onder, G., Della Vedova, C., & Landi, F. (2009). Validated treatments and therapeutics perspectives regarding pharmacological products for sarcopenia. *The Journal of Nutrition, Health & Aging*, 13(8), 746–56. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19657562>
- Onder, G., Liperoti, R., Russo, A., Soldato, M., Capoluongo, E., Volpato, S., ... Landi, F. (2006). Body mass index, free insulin-like growth factor I, and physical function among older adults: results from the ilSIRENTE study. *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism*, 291(4), E829–34. <http://doi.org/10.1152/ajpendo.00138.2006>

- Onder, G., Penninx, B. W. J. H., Balkrishnan, R., Fried, L. P., Chaves, P. H. M., Williamson, J., ... Pahor, M. (2002). Relation between use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and muscle strength and physical function in older women: an observational study. *Lancet (London, England)*, 359(9310), 926–30. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11918911>
- Onder, G., Penninx, B. W. J. H., Ferrucci, L., Fried, L. P., Guralnik, J. M., & Pahor, M. (2005). Measures of physical performance and risk for progressive and catastrophic disability: results from the Women's Health and Aging Study. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, 60(1), 74–9. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15741286>
- Onder, G., Penninx, B. W. J. H., Lapuerta, P., Fried, L. P., Ostir, G. V, Guralnik, J. M., & Pahor, M. (2002). Change in physical performance over time in older women: the Women's Health and Aging Study. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, 57(5), M289–93. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11983722>
- Orwoll, E. S., & Nelson, H. D. (1999). Does estrogen adequately protect postmenopausal women against osteoporosis: an iconoclastic perspective. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 84(6), 1872–4. <http://doi.org/10.1210/jcem.84.6.5731>
- Ory, M. G., Schechtman, K. B., Miller, J. P., Hadley, E. C., Fiatarone, M. A., Province, M. A., ... Kaplan, M. (1993). Frailty and injuries in later life: the FICSIT trials. *Journal of the American Geriatrics Society*, 41(3), 283–96. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8440853>
- Owusu, W., Willett, W., & Ascherio, A. (1998). Body anthropometry and the risk of hip and wrist fractures in men: results from a prospective study. *Obesity* .... Retrieved from <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/j.1550-8528.1998.tb00309.x/abstract>



- Ozkalkanli, M. Y., Ozkalkanli, D. T., Katircioglu, K., & Savaci, S. (2009). Comparison of tools for nutrition assessment and screening for predicting the development of complications in orthopedic surgery. *Nutrition in Clinical Practice : Official Publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition*, 24(2), 274–80.  
<http://doi.org/10.1177/0884533609332087>
- Pahor, M., Manini, T., & Cesari, M. (2009). Sarcopenia: clinical evaluation, biological markers and other evaluation tools. *The Journal of Nutrition, Health & Aging*, 13(8), 724–728. <http://doi.org/10.1007/s12603-009-0204-9>
- Palmer, J. W., Tandler, B., & Hoppel, C. L. (1977). Biochemical properties of subsarcolemmal and interfibrillar mitochondria isolated from rat cardiac muscle. *The Journal of Biological Chemistry*, 252(23), 8731–9. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/925018>
- Papadimitriou, J. M., & Mastaglia, F. L. (1982). Ultrastructural changes in human muscle fibres in disease. *Journal of Submicroscopic Cytology*, 14(3), 525–51. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6757457>
- Papakostidou, D. Z., Varitimidis, I., Sg, M., Veloni, A., Kn, M., & Dailiana, Z. H. (2013). Surgical treatment of hip fractures: factors influencing mortality. *HIPPOKRATIA*, 17(3), 252–257.
- Park, J. H., Park, K. H., Cho, S., Choi, Y. S., Seo, S. K., Lee, B. S., & Park, H. S. (2013). Concomitant increase in muscle strength and bone mineral density with decreasing IL-6 levels after combination therapy with alendronate and calcitriol in postmenopausal women. *Menopause (New York, N.Y.)*, 20(7), 747–53. <http://doi.org/10.1097/GME.0b013e31827cabca>
- Parker, E., Pereira, M., Virnig, B., & Folsom, A. (2008). The association of hip circumference with incident hip fracture in a cohort of postmenopausal women: the Iowa Women's Health Study. *Annals of Epidemiology*. Retrieved from <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1047279708001646>

- Parker, M. J., & Palmer, C. R. (1993). A new mobility score for predicting mortality after hip fracture. *The Journal of Bone and Joint Surgery. British Volume*, 75(5), 797–8. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8376443>
- Parker, M., & Johansen, A. (2006). Hip fracture. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 333(7557), 27–30. <http://doi.org/10.1136/bmj.333.7557.27>
- Parkkari, J., Kannus, P., Palvanen, M., Natri, A., Vainio, J., Aho, H., ... Järvinen, M. (1999). Majority of hip fractures occur as a result of a fall and impact on the greater trochanter of the femur: a prospective controlled hip fracture study with 206 consecutive patients. *Calcified Tissue International*, 65(3), 183–7. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10441647>
- Paspati, I., Galanos, A., & Lyritis, G. P. (1998). Hip fracture epidemiology in Greece during 1977-1992. *Calcified Tissue International*, 62(6), 542–7. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9576984>
- Pedersen, A. B., Baggesen, L. M., Ehrenstein, V., Pedersen, L., Lasgaard, M., & Mikkelsen, E. M. (2016). Perceived stress and risk of any osteoporotic fracture. *Osteoporosis International : A Journal Established as Result of Cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. <http://doi.org/10.1007/s00198-016-3490-1>
- Pedersen, B. K. (2013). Muscle as a secretory organ. *Comprehensive Physiology*, 3(3), 1337–62. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23897689>
- Pedersen, B. K., & Febbraio, M. A. (2012). Muscles, exercise and obesity: skeletal muscle as a secretory organ. *Nature Reviews. Endocrinology*, 8(8), 457–65. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22473333>
- Peersman, G., Laskin, R., Davis, J., & Peterson, M. (2001). Infection in total knee replacement: a retrospective review of 6489 total knee replacements. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, (392), 15–23. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11716377>

- Penninx, B. W., Ferrucci, L., Leveille, S. G., Rantanen, T., Pahor, M., & Guralnik, J. M. (2000). Lower extremity performance in nondisabled older persons as a predictor of subsequent hospitalization. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, 55(11), M691–7. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11078100>
- Penninx, B. W. J. H., Pahor, M., Cesari, M., Corsi, A. M., Woodman, R. C., Bandinelli, S., ... Ferrucci, L. (2004). Anemia is associated with disability and decreased physical performance and muscle strength in the elderly. *Journal of the American Geriatrics Society*, 52(5), 719–24. <http://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2004.52208.x>
- Perel, E., & Killinger, D. W. (1979). The interconversion and aromatization of androgens by human adipose tissue. *Journal of Steroid Biochemistry*, 10(6), 623–7. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/470385>
- Pérez Durillo, F. T., Torío Durántez, J., Villarejo Villar, A. B., Sánchez Vico, A. B., Cueto Camarero, M. del M., & Durillo, J. P. (2011). Estudio comparativo de la ingesta alimentaria y el estado nutricional en ancianas con y sin fractura de cadera. *Atencion Primaria / Sociedad Española de Medicina de Familia Y Comunitaria*, 43(7), 362–8. <http://doi.org/10.1016/j.aprim.2010.06.006>
- Perkins, G. (1953). Rest and movement. *The Journal of Bone and Joint Surgery. British Volume*, 35-B(4), 521–39. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13108914>
- Pfister, A. K., Mcjunkin, J., & Santrock, D. A. Hip fracture outcomes and their prevention in Kanawha County, West Virginia. *The West Virginia Medical Journal*, 95(4), 170–4. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10466012>
- Phelan, E. A., Mahoney, J. E., Voit, J. C., & Stevens, J. A. (2015). Assessment and management of fall risk in primary care settings. *Med Clin N Am*, 99, 281–293.
- Philippou, A., Bogdanis, G., Maridaki, M., Halapas, A., Sourla, A., & Koutsilieris, M. (2009). Systemic cytokine response following exercise-induced muscle damage in humans. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 47(6), 777–82. <http://doi.org/10.1515/CCLM.2009.163>

- Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. (1995). *World Health Organization Technical Report Series, 854*, 1–452. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8594834>
- Pinheiro M, Amaral F, F. P. (2010). Fraturas da extremidade proximal do fêmur-estatística de 2006 – 2009. In *XXX Congresso Nacional de Ortopedia e Traumatologia*.
- Podsiadlo, D., & Richardson, S. (1991). The timed “Up & Go”: a test of basic functional mobility for frail elderly persons. *Journal of the American Geriatrics Society*, 39(2), 142–8. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1991946>
- Podsiadlo, D., & Richardson, S. (1991). The Timed “Up & Go”: A Test of Basic Functional Mobility for Frail Elderly Persons. *Journal of the American Geriatrics Society*, 39(2), 142–148. <http://doi.org/10.1111/j.1532-5415.1991.tb01616.x>
- Poór, G., Atkinson, E. J., O’Fallon, W. M., & Melton, L. J. (1995). Predictors of hip fractures in elderly men. *Journal of Bone and Mineral Research : The Official Journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, 10(12), 1900–7. <http://doi.org/10.1002/jbmr.5650101209>
- Pordata. (2015). População residente. Retrieved April 6, 2015, from <http://www.pordata.pt>
- Portero-McLellan, K. C., Staudt, C., Silva, F. R. F., Delbue Bernardi, J. L., Baston Frenhani, P., & Leandro Mehri, V. A. (2010). The use of calf circumference measurement as an anthropometric tool to monitor nutritional status in elderly inpatients. *The Journal of Nutrition, Health & Aging*, 14(4), 266–70. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20305992>
- Powell, L. E., & Myers, A. M. (1995). The Activities-specific Balance Confidence (ABC) Scale. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, 50A(1), M28–34. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7814786>
- Proctor, D. N., O’Brien, P. C., Atkinson, E. J., & Nair, K. S. (1999). Comparison of techniques to estimate total body skeletal muscle mass in people of different age groups. *The American Journal of Physiology*, 277(3 Pt 1), E489–95.

- Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10484361>
- Pulkkinen, P., Partanen, J., Jaloaara, P., & Jämsä, T. (2004). Combination of bone mineral density and upper femur geometry improves the prediction of hip fracture. *Osteoporosis International : A Journal Established as Result of Cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, 15(4), 274–80.  
<http://doi.org/10.1007/s00198-003-1556-3>
- Puskarich, C. L., Nelson, C. L., Nusbickel, F. R., & Stroope, H. F. (1990). The use of two nutritional indicators in identifying long bone fracture patients who do and do not develop infections. *Journal of Orthopaedic Research : Official Publication of the Orthopaedic Research Society*, 8(6), 799–803. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2213336>
- Quarles, L. D. (2012). Role of FGF23 in vitamin D and phosphate metabolism: implications in chronic kidney disease. *Experimental Cell Research*, 318(9), 1040–8. <http://doi.org/10.1016/j.yexcr.2012.02.027>
- Quinn, L. S., Anderson, B. G., Strait-Bodey, L., Stroud, A. M., & Argilés, J. M. (2009). Oversecretion of interleukin-15 from skeletal muscle reduces adiposity. *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism*, 296(1), E191–202. <http://doi.org/10.1152/ajpendo.90506.2008>
- Rabin, D. W. (1995). Falls and gait disorders. In W. B. Abrams, B. M. H., & R. Berkow (Eds.), *The Merck manual of geriatrics* (2d ed., pp. 65–78). NJ.
- Rached, M.-T., Kode, A., Silva, B. C., Jung, D. Y., Gray, S., Ong, H., ... Kousteni, S. (2010). FoxO1 expression in osteoblasts regulates glucose homeostasis through regulation of osteocalcin in mice. *The Journal of Clinical Investigation*, 120(1), 357–68. <http://doi.org/10.1172/JCI39901>
- Rai, J., Gill, S. S., & Kumar, B. R. J. S. (2002). The influence of preoperative nutritional status in wound healing after replacement arthroplasty. *Orthopedics*, 25(4), 417–21. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12002213>
- Rantanen, T., Guralnik, J. M., Foley, D., Masaki, K., Leveille, S., Curb, J. D., & White, L. (1999). Midlife hand grip strength as a predictor of old age disability. *JAMA : The Journal of the American Medical Association*, 281(6), 558–560. <http://doi.org/10.1001/jama.281.6.558>

- Raschke, S., & Eckel, J. (2013). Adipo-myokines: two sides of the same coin--mediators of inflammation and mediators of exercise. *Mediators of Inflammation*, 2013, 320724. <http://doi.org/10.1155/2013/320724>
- Rauch, F., Bailey, D., & Baxter-Jones, A. (2004). The “muscle-bone unit” during the pubertal growth spurt. *Bone*. Retrieved from <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S8756328204000572>
- Rees, L. H., Besser, G. M., Jeffcoate, W. J., Goldie, D. J., & Marks, V. (1977). Alcohol-induced pseudo-Cushing’s syndrome. *Lancet (London, England)*, 1(8014), 726–8. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/66521>
- Reynolds, E. S. (1963). The use of lead citrate at high pH as an electron-opaque stain in electron microscopy. *The Journal of Cell Biology*, 17, 208–12. Retrieved from <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2106263&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Richter, C., Park, J. W., & Ames, B. N. (1988). Normal oxidative damage to mitochondrial and nuclear DNA is extensive. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 85(17), 6465–7. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3413108>
- Rikkonen, T., Sirola, J., Salovaara, K., Tuppurainen, M., Jurvelin, J. S., Honkanen, R., & Kröger, H. (2012). Muscle strength and body composition are clinical indicators of osteoporosis. *Calcified Tissue International*, 91(2), 131–138. <http://doi.org/10.1007/s00223-012-9618-1>
- Robbins, S., Waked, E., & Krouglicof, N. (1998). Improving balance. *Journal of the American Geriatrics Society*, 46(11), 1363–70. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9809757>
- Roberto, a, & Virginia, W. (1974). Triceps norms skin fold and for assessment upper arm muscle size of nutritional. *October*, (October), 1052–1058.
- Robinson, S., Cooper, C., & Aihie Sayer, A. (2012). Nutrition and sarcopenia: a review of the evidence and implications for preventive strategies. *Journal of Aging Research*, 2012, 510801. <http://doi.org/10.1155/2012/510801>
- Robling, A. (2009). Is bone’s response to mechanical signals dominated by muscle forces? *Medicine and Science in Sports and Exercise*. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3412134/>

- Roche, J. J. W., Wenn, R. T., Sahota, O., & Moran, C. G. (2005). Effect of comorbidities and postoperative complications on mortality after hip fracture in elderly people: prospective observational cohort study. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 331(7529), 1374.  
<http://doi.org/10.1136/bmj.38643.663843.55>
- Rodrigo, L., Lima, A. De, Rech, C. R., & Petroski, E. L. (2008). Utilização da impedância bioelétrica para estimativa da massa muscular esquelética em homens idosos. *Archivos Latinoamericanos de Nutrición*, 58, 386–391.
- Rodrigues Barbosa, A., Santarém, J. M., Filho, W. J., Souza Meirelles, E., & Nunes Marucci, M. de F. (2001). Comparação da gordura corporal de mulheres idosas segundo antropometria, bioimpedância e DEXA. *Archivos Latinoamericanos de Nutrición*, 51(1), 49–56. Retrieved from [http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0004-06222001000100007&lng=es&nrm=iso&tlng=pt](http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-06222001000100007&lng=es&nrm=iso&tlng=pt)
- Rodrigues, M. N., Silva, S. C. Da, Monteiro, W. D., & Farinatti, P. D. T. V. (2001). Estimativa da gordura corporal através de equipamentos de bioimpedância, dobras cutâneas e pesagem hidrostática. *Revista Brasileira de Medicina Do Esporte*, 7, 125–131. <http://doi.org/10.1590/S1517-86922001000400003>
- Rolland, Y., Lauwers-Cances, V., Cesari, M., Vellas, B., Pahor, M., & Grandjean, H. (2006). Physical performance measures as predictors of mortality in a cohort of community-dwelling older French women. *European Journal of Epidemiology*, 21(2), 113–22. <http://doi.org/10.1007/s10654-005-5458-x>
- Rolland, Y., Onder, G., Morley, J. E., Gillette-Guyonnet, S., Abellan van Kan, G., & Vellas, B. (2011). Current and future pharmacologic treatment of sarcopenia. *Clinics in Geriatric Medicine*, 27(3), 423–447.  
<http://doi.org/10.1016/j.cger.2011.03.008>
- Rosenberg, I. H. (1997). Symposium : Sarcopenia : Diagnosis and Mechanisms Sarcopenia : Origins and Clinical Relevance. *J Nutri.*, 990–991.
- Roubenoff, R. (2000). Sarcopenic obesity: does muscle loss cause fat gain? Lessons from rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 904, 553–7. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10865804>

- Rubenstein, L., & Josephson, K. (2002). The epidemiology of falls and syncope. - PubMed - NCBI. *Clin Geriatr Med*, 18(2), 141–58. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Clin+Geriatr+Med.+2002%3B18%3A141%E2%80%9358>.
- Rubenstein, L. Z. (2006). Falls in older people: Epidemiology, risk factors and strategies for prevention. *Age and Ageing*, 35(SUPPL.2), 37–41. <http://doi.org/10.1093/ageing/afl084>
- Rubenstein, L. Z., Robbins, A. S., Josephson, K. R., Schulman, B. L., & Osterweil, D. (1990). The value of assessing falls in an elderly population. A randomized clinical trial. *Annals of Internal Medicine*, 113(4), 308–16. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2115755>
- Rubenstein, L. Z., Robbins, A. S., Schulman, B. L., Rosado, J., Osterweil, D., & Josephson, K. R. (1988). Falls and instability in the elderly. *Journal of the American Geriatrics Society*, 36(3), 266–78. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3276771>
- Ruschke, K., Hiepen, C., Becker, J., & Knaus, P. (2012). BMPs are mediators in tissue crosstalk of the regenerating musculoskeletal system. *Cell and Tissue Research*, 347(3), 521–544. <http://doi.org/10.1007/s00441-011-1283-6>
- Rutkove, S. B., Zhang, H., Schoenfeld, D. A., Raynor, E. M., Shefner, J. M., Cudkowicz, M. E., ... Shiffman, C. A. (2007). Electrical impedance myography to assess outcome in amyotrophic lateral sclerosis clinical trials. *Clinical Neurophysiology : Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 118(11), 2413–8. <http://doi.org/10.1016/j.clinph.2007.08.004>
- Sá, M. C., & Balsa, M. J. (2012). Anticoagulação oral nos muito idosos e seus determinantes clínicos. *Revista Portuguesa de Medicina Geral E Familiar*, 28(3), 168–175.
- Sabick, M. B., Hay, J. G., Goel, V. K., & Banks, S. A. (1999). Active responses decrease impact forces at the hip and shoulder in falls to the side. *Journal of Biomechanics*, 32(9), 993–8. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10460138>
- Sadler T.W. (2006). *Langman's medical embriology*. (L. W. Wilkins, Ed.) (10th ed.). Baltimore, Maryland.



- Sahu, A. (2004). Minireview: A hypothalamic role in energy balance with special emphasis on leptin. *Endocrinology*, 145(6), 2613–20.  
<http://doi.org/10.1210/en.2004-0032>
- Sakata, I., & Sakai, T. (2010). Ghrelin cells in the gastrointestinal tract. *International Journal of Peptides*, 2010, 1–7.  
<http://doi.org/10.1155/2010/945056>
- Sakuma, K., Aoi, W., & Yamaguchi, A. (2015). Current understanding of sarcopenia: possible candidates modulating muscle mass. *Pflügers Archiv : European Journal of Physiology*, 467(2), 213–29.  
<http://doi.org/10.1007/s00424-014-1527-x>
- Samelson, E. J., Zhang, Y., Kiel, D. P., Hannan, M. T., & Felson, D. T. (2002). Effect of birth cohort on risk of hip fracture: age-specific incidence rates in the Framingham Study. *American Journal of Public Health*, 92(5), 858–62.  
Retrieved from  
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1447174&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Sanf  lix-Genov  s, J., Sanf  lix-Gimeno, G., Peir  , S., Hurtado, I., Fluix  , C., Fuertes, A., ... Baixauli, C. (2013). Prevalence of osteoporotic fracture risk factors and antiosteoporotic treatments in the Valencia region, Spain. The baseline characteristics of the ESOSVAL cohort. *Osteoporosis International : A Journal Established as Result of Cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, 24(3), 1045–55. <http://doi.org/10.1007/s00198-012-2018-6>
- Santilli, V., Bernetti, A., Mangone, M., & Paoloni, M. (2014). Clinical definition of sarcopenia. *Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism : The Official Journal of the Italian Society of Osteoporosis, Mineral Metabolism, and Skeletal Diseases*, 11(3), 177–80. Retrieved from  
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4269139&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Sartori, R., Gregorevic, P., & Sandri, M. (2014). TGF   and BMP signaling in skeletal muscle: potential significance for muscle-related disease. *Trends in Endocrinology and Metabolism: TEM*, 25(9), 464–71.  
<http://doi.org/10.1016/j.tem.2014.06.002>
- Sato, Y., Inose, M., Higuchi, I.,

- Higuchi, F., & Kondo, I. (2002). Changes in the supporting muscles of the fractured hip in elderly women. *Bone*, 30(1), 325–30. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11792605>
- Sawakami, K., Robling, A. G., Ai, M., Pitner, N. D., Liu, D., Warden, S. J., ... Turner, C. H. (2006). The Wnt co-receptor LRP5 is essential for skeletal mechanotransduction but not for the anabolic bone response to parathyroid hormone treatment. *The Journal of Biological Chemistry*, 281(33), 23698–711. <http://doi.org/10.1074/jbc.M601000200>
- Schaap, L. a., Pluijm, S. M. F., Deeg, D. J. H., & Visser, M. (2006). Inflammatory Markers and Loss of Muscle Mass (Sarcopenia) and Strength. *American Journal of Medicine*, 119(6). <http://doi.org/10.1016/j.amjmed.2005.10.049>
- Schalk, B. W. M., Deeg, D. J. H., Penninx, B. W. J. H., Bouter, L. M., & Visser, M. (2005). Serum albumin and muscle strength: a longitudinal study in older men and women. *Journal of the American Geriatrics Society*, 53(8), 1331–8. <http://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53417.x>
- Scheffer, A. C., Schuurmans, M. J., Van dijk, N., Van der hooft, T., & De rooij, S. E. (2008). Fear of falling: measurement strategy, prevalence, risk factors and consequences among older persons. *Age and Ageing*, 37(1), 19–24. <http://doi.org/10.1093/ageing/afm169>
- Schiaffino, S., & Mammucari, C. (2011). Regulation of skeletal muscle growth by the IGF1-Akt/PKB pathway: insights from genetic models. *Skeletal Muscle*, 1(1), 4. <http://doi.org/10.1186/2044-5040-1-4>
- Schipper, I. B., Marti, R. K., & van der Werken, C. (2004). Unstable trochanteric femoral fractures: extramedullary or intramedullary fixation. Review of literature. *Injury*, 35(2), 142–51. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14736471>
- Schlüssel, M. M. (2008). A dinamometria manual e seu uso na avaliação nutricional Hand grip strength test and its use in nutritional assessment. *Revista Nutrição Campinas*, 21(2), 223–235.
- Schmidt, R. T., & Toews, J. V. (1970). Grip strength as measured by the Jamar dynamometer. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 51(6), 321–7. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5423802>

- Schott, A. M., Hans, D., Duboeuf, F., Dargent-Molina, P., Hajri, T., Bréart, G., & Meunier, P. J. (2005). Quantitative ultrasound parameters as well as bone mineral density are better predictors of trochanteric than cervical hip fractures in elderly women. Results from the EPIDOS study. *Bone*, 37(6), 858–863. <http://doi.org/10.1016/j.bone.2005.06.024>
- Schrøder, H. M., Petersen, K. K., & Erlandsen, M. (1993). Occurrence and incidence of the second hip fracture. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, (289), 166–9. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8472408>
- Schumer, M. C., Bartley, C. A., & Bloch, M. H. (2016). Systematic Review of Pharmacological and Behavioral Treatments for Skin Picking Disorder. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. <http://doi.org/10.1097/JCP.0000000000000462>
- Schwartz, A. V., Kelsey, J. L., Maggi, S., Tuttleman, M., Ho, S. C., Jónsson, P. V., ... Heyse, S. P. (1999). International variation in the incidence of hip fractures: cross-national project on osteoporosis for the World Health Organization Program for Research on Aging. *Osteoporosis International : A Journal Established as Result of Cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, 9(3), 242–53. <http://doi.org/10.1007/s001980050144>
- Schwartz, A. V., Sellmeyer, D. E., Ensrud, K. E., Cauley, J. A., Tabor, H. K., Schreiner, P. J., ... Cummings, S. R. (2001). Older women with diabetes have an increased risk of fracture: a prospective study. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 86(1), 32–8. <http://doi.org/10.1210/jcem.86.1.7139>
- Schwarzkopf, R., Russell, T. A., Shea, M., & Slover, J. D. (2011). Correlation between nutritional status and Staphylococcus colonization in hip and knee replacement patients. *Bulletin of the NYU Hospital for Joint Diseases*, 69(4), 308–11. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22196387>
- Scott, J. C. (1990). Osteoporosis and hip fractures. *Rheumatic Diseases Clinics of North America*, 16(3), 717–40. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2217966>
- Sedlář, M., Kudrnová, Z., Trča, S., Mazoch, J., Malíková, I., Kvasnička, J., ... Linhart,

- A. (2008). Inflammatory response in patients undergoing hip surgery due to osteoarthritis or different types of hip fractures. *Osteoarthritis and Cartilage*, 16(1), 26–33. <http://doi.org/10.1016/j.joca.2007.05.023>
- Seftel, A. D., Kathrins, M., & Niederberger, C. (2015). Critical Update of the 2010 Endocrine Society Clinical Practice Guidelines for Male Hypogonadism: A Systematic Analysis. *Mayo Clinic Proceedings*. <http://doi.org/10.1016/j.mayocp.2015.06.002>
- Seibert, D. J. (1999). Pathophysiology of surgical site infection in total hip arthroplasty. *American Journal of Infection Control*, 27(6), 536–42. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10586159>
- Seinsheimer, F. (1978). Subtrochanteric fractures of the femur. *The Journal of Bone and Joint Surgery. American Volume*, 60(3), 300–6. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/649632>
- Semba, R. D., Blaum, C., Guralnik, J. M., Moncrief, D. T., Ricks, M. O., & Fried, L. P. (2003). Carotenoid and vitamin E status are associated with indicators of sarcopenia among older women living in the community. *Aging Clinical and Experimental Research*, 15(6), 482–7. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14959951>
- Seménov, M., Tamai, K., & He, X. (2005). SOST is a ligand for LRP5/LRP6 and a Wnt signaling inhibitor. *The Journal of Biological Chemistry*, 280(29), 26770–5. <http://doi.org/10.1074/jbc.M504308200>
- Shah, S., Vanclay, F., & Cooper, B. (1989). Improving the sensitivity of the Barthel Index for stroke rehabilitation. *Journal of Clinical Epidemiology*, 42(8), 703–9. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2760661>
- Sharir, A., Stern, T., Rot, C., Shahar, R., & Zelzer, E. (2011). Muscle force regulates bone shaping for optimal load-bearing capacity during embryogenesis. *Development*. Retrieved from <http://dev.biologists.org/content/138/15/3247.short>
- Sheng, M. H.-C., Zhou, X.-D., Bonewald, L. F., Baylink, D. J., & Lau, K.-H. W. (2013). Disruption of the insulin-like growth factor-1 gene in osteocytes impairs developmental bone growth in mice. *Bone*, 52(1), 133–44. <http://doi.org/10.1016/j.bone.2012.09.027>

- Sheppard, M. C., Holder, R., & Franklyn, J. A. (2002). Levothyroxine treatment and occurrence of fracture of the hip. *Archives of Internal Medicine*, 162(3), 338–43. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11822927>
- Sieber, C. C. (2006). Nutritional screening tools--How does the MNA compare? Proceedings of the session held in Chicago May 2-3, 2006 (15 Years of Mini Nutritional Assessment). *The Journal of Nutrition, Health & Aging*, 10(6), 488–92; discussion 492–4. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17183420>
- Simonetti, S., Chen, X., DiMauro, S., & Schon, E. A. (1992). Accumulation of deletions in human mitochondrial DNA during normal aging: analysis by quantitative PCR. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1180(2), 113–22. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1463763>
- Sims, N. A., & Johnson, R. W. (2012). Leukemia inhibitory factor: a paracrine mediator of bone metabolism. *Growth Factors (Chur, Switzerland)*, 30(2), 76–87. <http://doi.org/10.3109/08977194.2012.656760>
- Singh, M., Nagrath, a R., & Maini, P. S. (1970). Changes in trabecular pattern of the upper end of the femur as an index of osteoporosis. *The Journal of Bone and Joint Surgery. American Volume*, 52(3), 457–467.
- Sjöblom, S., Suuronen, J., Rikkonen, T., Honkanen, R., Kröger, H., & Sirola, J. (2013). Relationship between postmenopausal osteoporosis and the components of clinical sarcopenia. *Maturitas*, 75(2), 175–80. <http://doi.org/10.1016/j.maturitas.2013.03.016>
- Slemenda, C. (1997). Prevention of hip fractures: risk factor modification. *The American Journal of Medicine*, 103(2A), 65S–71S; discussion 71S–73S. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9302898>
- Smith, L. R., & Barton, E. R. (2014). SMASH - semi-automatic muscle analysis using segmentation of histology: a MATLAB application. *Skeletal Muscle*, 4(1), 21. <http://doi.org/10.1186/2044-5040-4-21>
- Smith, T. K. (1991). Nutrition: its relationship to orthopedic infections. *The Orthopedic Clinics of North America*, 22(3), 373–7. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1906591>
- Soares, P. B. (2010). Validação da versão portuguesa da “Activities-specific Balance Confidence Scale.” *Revista Sociedade Portuguesa de Medicina Fisica*

*E de Reabilitação*, 19(2), 20–25.

- Soliani, P. (1963). New classification of physical status. *Anesthesiology*, 24(111). Retrieved from <http://www.joplink.net/prev/200409/ref/04-48.html>
- Solomon, A. M., & Bouloux, P. M. G. (2006). Modifying muscle mass - the endocrine perspective. *The Journal of Endocrinology*, 191(2), 349–60. <http://doi.org/10.1677/joe.1.06837>
- Sondag, G. R., Salihoglu, S., Lababidi, S. L., Crowder, D. C., Moussa, F. M., Abdelmagid, S. M., & Safadi, F. F. (2014). Osteoactivin induces transdifferentiation of C2C12 myoblasts into osteoblasts. *Journal of Cellular Physiology*, 229(7), 955–66. <http://doi.org/10.1002/jcp.24512>
- Srinivas-Shankar, U., Roberts, S. A., Connolly, M. J., O'Connell, M. D. L., Adams, J. E., Oldham, J. A., & Wu, F. C. W. (2010). Effects of Testosterone on Muscle Strength, Physical Function, Body Composition, and Quality of Life in Intermediate-Frail and Frail Elderly Men: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 95(2), 639–650. <http://doi.org/10.1210/jc.2009-1251>
- Stapleton, C., Hough, P., Oldmeadow, L., Bull, K., Hill, K., & Greenwood, K. (2009). Four-item fall risk screening tool for subacute and residential aged care: The first step in fall prevention. *Australasian Journal on Ageing*, 28(3), 139–43. <http://doi.org/10.1111/j.1741-6612.2009.00375.x>
- Steinberg, M., Cartwright, C., Peel, N., & Williams, G. (2000). A sustainable programme to prevent falls and near falls in community dwelling older people: results of a randomised trial. *Journal of Epidemiology and Community Health*, 54(3), 227–32. Retrieved from <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1731645&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Sterling, D. A., O'Connor, J. A., & Bonadies, J. (2001). Geriatric falls: injury severity is high and disproportionate to mechanism. *The Journal of Trauma*, 50(1), 116–9. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11231681>
- Stevens, J. A., Corso, P. S., Finkelstein, E. A., & Miller, T. R. (2006). The costs of fatal and non-fatal falls among older adults. *Injury Prevention : Journal of the International Society for Child and Adolescent Injury Prevention*, 12(5), 290–5. <http://doi.org/10.1136/ip.2005.011015>

- Stevens, M., Holman, C. D., Bennett, N., & de Klerk, N. (2001). Preventing falls in older people: outcome evaluation of a randomized controlled trial. *Journal of the American Geriatrics Society*, 49(11), 1448–55. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11890582>
- Ström, O., Borgström, F., Kanis, J. A., Compston, J., Cooper, C., McCloskey, E. V., & Jönsson, B. (2011). Osteoporosis: burden, health care provision and opportunities in the EU: a report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). *Archives of Osteoporosis*, 6, 59–155. <http://doi.org/10.1007/s11657-011-0060-1>
- Stuempfle, K. J., & Drury, D. G. (2007). The Physiological Consequences of Bed Rest. *Health Sciences Faculty Publications Health Sciences Journal of Exercise Physiology*, 6(103), 32–41. Retrieved from <http://cupola.gettysburg.edu/healthfac>
- Sullivan, K. J., Husak, L. E., Aldebarmakian, M., & Brox, W. T. (2016). Demographic factors in hip fracture incidence and mortality rates in California, 2000–2011. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*, 11(1), 4. Retrieved from <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4705624&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Sumukadas, D., Band, M., Miller, S., Cvorov, V., Witham, M., Struthers, A., ... McMurdo, M. (2014). Do ACE inhibitors improve the response to exercise training in functionally impaired older adults? A randomized controlled trial. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, 69(6), 736–43. <http://doi.org/10.1093/gerona/glt142>
- Sunters, A., Armstrong, V., & Zaman, G. (2010). Mechano-transduction in osteoblastic cells involves strain-regulated estrogen receptor  $\alpha$ -mediated control of insulin-like growth factor (IGF) I receptor sensitivity to. *Journal of Biological ...*. Retrieved from <http://www.jbc.org/content/285/12/8743.short>
- Sutipornpalangkul, W., & Harnroongroj, T. (2007). Protein Depletion in Thai Patients with Hip Fractures. *J Med Assoc Thai*, 90(11).

- Svedbom, A., Ivergård, M., Hernlund, E., Rizzoli, R., & Kanis, J. A. (2014). Epidemiology and economic burden of osteoporosis in Switzerland. *Archives of Osteoporosis*, 9, 187. <http://doi.org/10.1007/s11657-014-0187-y>
- Syddall, H., Cooper, C., Martin, F., Briggs, R., & Sayer, A. A. (2003). Is grip strength a useful single marker of frailty? *Age and Ageing*, 32(6), 650–656. <http://doi.org/10.1093/ageing/afg111>
- Symeonidis, P. D., & Clark, D. (2006). Assessment of malnutrition in hip fracture patients: effects on surgical delay, hospital stay and mortality. *Acta Orthopaedica Belgica*, 72(4), 420–7. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17009822>
- Szulc, P., Blaizot, S., Boutroy, S., Vilayphiou, N., Boonen, S., & Chapurlat, R. (2013). Impaired bone microarchitecture at the distal radius in older men with low muscle mass and grip strength: the STRAMBO study. *Journal of Bone and Mineral Research : The Official Journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, 28(1), 169–78. <http://doi.org/10.1002/jbmr.1726>
- Tagaya, Y., Kurys, G., Thies, T. A., Losi, J. M., Azimi, N., Hanover, J. A., ... Waldmann, T. A. (1997). Generation of secretable and nonsecretable interleukin 15 isoforms through alternate usage of signal peptides. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 94(26), 14444–9. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9405632>
- Tagliaferri, C., Salles, J., Landrier, J.-F., Giraudet, C., Patrac, V., Lebecque, P., ... Walrand, S. (2015). Increased body fat mass and tissue lipotoxicity associated with ovariectomy or high-fat diet differentially affects bone and skeletal muscle metabolism in rats. *European Journal of Nutrition*, 54(7), 1139–49. <http://doi.org/10.1007/s00394-014-0790-0>
- Tanaka, K., Inoue, Y., Hendy, G. N., Canaff, L., Katagiri, T., Kitazawa, R., ... Kaji, H. (2012). Interaction of Tmem119 and the bone morphogenetic protein pathway in the commitment of myoblastic into osteoblastic cells. *Bone*, 51(1), 158–67. <http://doi.org/10.1016/j.bone.2012.04.017>
- Tanaka, K., Matsumoto, E., Higashimaki, Y., Katagiri, T., Sugimoto, T., Seino, S., & Kaji, H. (2012). Role of osteoglycin in the linkage between muscle and bone. *The Journal of Biological Chemistry*, 287(15), 11616–28. <http://doi.org/10.1074/jbc.M111.292193>



- Tanaka, K., Matsumoto, E., Higashimaki, Y., Sugimoto, T., Seino, S., & Kaji, H. (2012). FAM5C is a soluble osteoblast differentiation factor linking muscle to bone. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 418(1), 134–9. <http://doi.org/10.1016/j.bbrc.2011.12.147>
- Tappenden, P., Campbell, F., Rawdin, A., Wong, R., & Kalita, N. (2012). The clinical effectiveness and cost-effectiveness of home-based, nurse-led health promotion for older people: a systematic review. *Health Technology Assessment (Winchester, England)*, 16(20), 1–72. <http://doi.org/10.3310/hta16200>
- Tatsumi, S., Ishii, K., Amizuka, N., Li, M., Kobayashi, T., Kohno, K., ... Ikeda, K. (2007). Targeted ablation of osteocytes induces osteoporosis with defective mechanotransduction. *Cell Metabolism*, 5(6), 464–75. <http://doi.org/10.1016/j.cmet.2007.05.001>
- Taylor, R. W., & Turnbull, D. M. (2005). Mitochondrial DNA mutations in human disease. *Nature Reviews. Genetics*, 6(5), 389–402. <http://doi.org/10.1038/nrg1606>
- Tchoukalova, Y. D., Harteneck, D. A., Karwoski, R. A., Tarara, J., & Jensen, M. D. (2003). A quick, reliable, and automated method for fat cell sizing. *Journal of Lipid Research*, 44(9), 1795–801. <http://doi.org/10.1194/jlr.D300001-JLR200>
- Tencer, A. F., Koepsell, T. D., Wolf, M. E., Frankenfeld, C. L., Buchner, D. M., Kukull, W. A., ... Tautvydas, M. (2004). Biomechanical properties of shoes and risk of falls in older adults. *Journal of the American Geriatrics Society*, 52(11), 1840–6. <http://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2004.52507.x>
- Terman, A., & Brunk, U. T. (2004). Lipofuscin. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 36(8), 1400–4. <http://doi.org/10.1016/j.biocel.2003.08.009>
- Terracciano, C., Celi, M., Lecce, D., Baldi, J., Rastelli, E., Lena, E., ... Tarantino, U. (2013). Differential features of muscle fiber atrophy in osteoporosis and osteoarthritis. *Osteoporosis International*, 24(3), 1095–1100. <http://doi.org/10.1007/s00198-012-1990-1>

- Thomas, D. R. (2007). Loss of skeletal muscle mass in aging: examining the relationship of starvation, sarcopenia and cachexia. *Clinical Nutrition (Edinburgh, Scotland)*, 26(4), 389–99.  
<http://doi.org/10.1016/j.clnu.2007.03.008>
- Thomasset, M. (1962). Bioelectric properties of tissue. Impedance measurement in clinical medicine. Significance of curves obtained. *Lyon Medical*. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13920843>
- Tinetti, M. E. (1986). Performance-oriented assessment of mobility problems in elderly patients. *Journal of the American Geriatrics Society*, 34(2), 119–26.  
 Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3944402>
- Tinetti, M. E., Baker, D. I., McAvay, G., Claus, E. B., Garrett, P., Gottschalk, M., ... Horwitz, R. I. (1994). A Multifactorial Intervention to Reduce the Risk of Falling among Elderly People Living in the Community. *New England Journal of Medicine*, 331(13), 821–827.  
<http://doi.org/10.1056/NEJM199409293311301>
- Tinetti, M. E., Richman, D., & Powell, L. (1990). Falls efficacy as a measure of fear of falling. *Journal of Gerontology*, 45(6), P239–43. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2229948>
- Tinetti, M. E., Speechley, M., & Ginter, S. F. (1988). Risk factors for falls among elderly persons living in the community. *The New England Journal of Medicine*, 319(26), 1701–7.  
<http://doi.org/10.1056/NEJM198812293192604>
- Tinetti, M. E., & Williams, C. S. (1997). Falls, injuries due to falls, and the risk of admission to a nursing home. *The New England Journal of Medicine*, 337(18), 1279–84. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9345078>
- Tomaolo, P. P. (1985). Malnutrition in the elderly: its recognition and treatment. *Comprehensive Therapy*, 11(8), 54–8. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3930135>
- Torpy, J. M., Lynm, C., & Glass, R. M. (2006). Frailty in Older Adults. *JAMA*, 296(18), 2280. <http://doi.org/10.1001/jama.296.18.2280>
- Trappe, S., Costill, D., Gallagher, P., Creer, A., Peters, J. R., Evans, H., ... Fitts, R. H. (2009). Exercise in space: human skeletal muscle after 6 months aboard the International Space Station. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md. :*

- 1985), 106(4), 1159–68. <http://doi.org/10.1152/jappphysiol.91578.2008>
- Trappe, T. (2009). Influence of aging and long-term unloading on the structure and function of human skeletal muscle. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism = Physiologie Appliquée, Nutrition et Métabolisme*, 34(3), 459–64. <http://doi.org/10.1139/H09-041>
- Trayhurn, P., Drevon, C. A., & Eckel, J. (2011). Secreted proteins from adipose tissue and skeletal muscle - adipokines, myokines and adipose/muscle cross-talk. *Archives of Physiology and Biochemistry*, 117(2), 47–56. <http://doi.org/10.3109/13813455.2010.535835>
- Tromp, A. M., Pluijm, S. M., Smit, J. H., Deeg, D. J., Bouter, L. M., & Lips, P. (2001). Fall-risk screening test: a prospective study on predictors for falls in community-dwelling elderly. *Journal of Clinical Epidemiology*, 54(8), 837–44. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11470394>
- Trossman, P., & Li, P. (1989). The effect of the duration of intertrial rest periods on isometric grip strength performance in young adults. *OTJR: Occupation, Participation and Health*. Retrieved from <http://otj.sagepub.com/content/9/6/362.short>
- Trounce, I., Byrne, E., & Marzuki, S. (1989). DECLINE IN SKELETAL MUSCLE MITOCHONDRIAL RESPIRATORY CHAIN FUNCTION: POSSIBLE FACTOR IN AGEING. *The Lancet*, 333(8639), 637–639. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(89\)92143-0](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(89)92143-0)
- Tsuchida, K. (2008). Targeting myostatin for therapies against muscle-wasting disorders. *Current Opinion in Drug Discovery & Development*, 11(4), 487–94. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18600566>
- Turner, C. H. (1998). Three rules for bone adaptation to mechanical stimuli. *Bone*, 23(5), 399–407. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9823445>
- Turner, M. R., Kiernan, M. C., Leigh, P. N., & Talbot, K. (2009). Biomarkers in amyotrophic lateral sclerosis. *The Lancet. Neurology*, 8(1), 94–109. [http://doi.org/10.1016/S1474-4422\(08\)70293-X](http://doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70293-X)
- United Nations. (1991). United Nations Principles for Older Persons. Retrieved April 5, 2015, from <http://www.ohchr.org/EN/ProfessionalInterest/Pages/OlderPersons.aspx>

- United Nations. (2002). Madrid International Plan of Action on Ageing.
- United Nations. (2013a). World Population Ageing, 2013. Retrieved from <http://scholar.google.com/scholar?hl=en&btnG=Search&q=intitle:World+Population+Ageing+2013#7>
- United Nations. (2013b). World Population Prospects. The 2012 Revision. Volume II: Demographic profiles, I, pp.54. Retrieved from [http://esa.un.org/wpp/Documentation/pdf/WPP2012\\_Volume-II-Demographic-Profiles.pdf](http://esa.un.org/wpp/Documentation/pdf/WPP2012_Volume-II-Demographic-Profiles.pdf)
- Utvåg, S., & Grundnes, O. (2003). Influence of extensive muscle injury on fracture healing in rat tibia. *Journal of Orthopaedic ...*. Retrieved from [http://journals.lww.com/jorthotrauma/Abstract/2003/07000/Influence\\_of\\_Extensive\\_Muscle\\_Injury\\_on\\_Fracture.7.aspx](http://journals.lww.com/jorthotrauma/Abstract/2003/07000/Influence_of_Extensive_Muscle_Injury_on_Fracture.7.aspx)
- Valenti, G., Denti, L., Maggio, M., Ceda, G., Volpato, S., Bandinelli, S., ... Ferrucci, L. (2004). Effect of DHEAS on skeletal muscle over the life span: the InCHIANTI study. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, 59(5), 466–72. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15123757>
- van Driel, M., Koedam, M., Buurman, C. J., Roelse, M., Weyts, F., Chiba, H., ... van Leeuwen, J. P. T. M. (2006). Evidence that both 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3 and 24-hydroxylated D3 enhance human osteoblast differentiation and mineralization. *Journal of Cellular Biochemistry*, 99(3), 922–35. <http://doi.org/10.1002/jcb.20875>
- van Haastregt, J. C., Diederiks, J. P., van Rossum, E., de Witte, L. P., Voorhoeve, P. M., & Crebolder, H. F. (2000). Effects of a programme of multifactorial home visits on falls and mobility impairments in elderly people at risk: randomised controlled trial. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 321(7267), 994–998. <http://doi.org/10.1136/bmj.321.7267.994>
- van Loon, L. J. C., Koopman, R., Stegen, J. H. C. H., Wagenmakers, A. J. M., Keizer, H. A., & Saris, W. H. M. (2003). Intramyocellular lipids form an important substrate source during moderate intensity exercise in endurance-trained males in a fasted state. *The Journal of Physiology*, 553(Pt 2), 611–25. <http://doi.org/10.1113/jphysiol.2003.052431>

- Vandervoort, A. A. (2002). Aging of the human neuromuscular system. *Muscle & Nerve*, 25(1), 17–25. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11754180>
- Vasilaki, A., & Jackson, M. J. (2013). Role of reactive oxygen species in the defective regeneration seen in aging muscle. *Free Radical Biology & Medicine*, 65, 317–23. <http://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2011.08.021>
- Vaughan, L., Zurlo, F., & Ravussin, E. (1991). Aging and energy expenditure. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 53(4), 821–5. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2008859>
- Vellas, B., Villars, H., Abellan, G., Soto, M. E., Rolland, Y., Guigoz, Y., ... Garry, P. Overview of the MNA--Its history and challenges. *The Journal of Nutrition, Health & Aging*, 10(6), 456–63; discussion 463–5. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17183418>
- Velloso, C. P. (2008). Regulation of muscle mass by growth hormone and IGF-I. *Br.J.Pharmacol.*, 154(0007-1188 (Print)), 557–568. <http://doi.org/10.1038/bjp.2008.153>
- Vergara, I., Vrotsou, K., Orive, M., Gonzalez, N., Garcia, S., & Quintana, J. M. (2014). Factors related to functional prognosis in elderly patients after accidental hip fractures: a prospective cohort study. *BMC Geriatrics*, 14(124). <http://doi.org/10.1186/1471-2318-14-124>
- Vestergaard, P., Rejnmark, L., & Mosekilde, L. (2008). [Strongly increasing incidence of hip fractures in Denmark from 1977 to 1999]. *Ugeskrift for Laeger*, 170(8), 621–3. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18367043>
- Vetter, N. J., Lewis, P. A., & Ford, D. (1992). Can health visitors prevent fractures in elderly people? *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 304(6831), 888–90. Retrieved from <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1882829&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Via, M. (2012). The malnutrition of obesity: micronutrient deficiencies that promote diabetes. *ISRN Endocrinology*, 2012, 103472. <http://doi.org/10.5402/2012/103472>

- Visser, M., Deeg, D. J. H., & Lips, P. (2003). Low Vitamin D and High Parathyroid Hormone Levels as Determinants of Loss of Muscle Strength and Muscle Mass (Sarcopenia): The Longitudinal Aging Study Amsterdam. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 88(12), 5766–5772.  
<http://doi.org/10.1210/jc.2003-030604>
- Visser, M., Goodpaster, B. H., Kritchevsky, S. B., Newman, A. B., Nevitt, M., Rubin, S. M., ... Harris, T. B. (2005). Muscle mass, muscle strength, and muscle fat infiltration as predictors of incident mobility limitations in well-functioning older persons. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, 60(3), 324–333. <http://doi.org/10.1093/gerona/60.3.324>
- Wade, S. W., Strader, C., Fitzpatrick, L. A., & Anthony, M. S. (2012). Sex- and age-specific incidence of non-traumatic fractures in selected industrialized countries. *Archives of Osteoporosis*, 7, 219–27.  
<http://doi.org/10.1007/s11657-012-0100-5>
- Waldenström, J. (1924). Fractures recentes du col femoral: traitement operatoire ou orthopédique. *J. de Chir.* Retrieved from  
[https://scholar.google.pt/scholar?q=Fractures+r%C3%A9centes+du+col+femoral%3A+traitement+op%C3%A9ratoire+ou+orthop%C3%A9dique%3F+J+Chir+1924%3B+24%3A+pp.+129-162&btnG=&hl=pt-PT&as\\_sdt=0%2C5#0](https://scholar.google.pt/scholar?q=Fractures+r%C3%A9centes+du+col+femoral%3A+traitement+op%C3%A9ratoire+ou+orthop%C3%A9dique%3F+J+Chir+1924%3B+24%3A+pp.+129-162&btnG=&hl=pt-PT&as_sdt=0%2C5#0)
- Walrand, S., Guillet, C., Salles, J., Cano, N., & Boirie, Y. (2011). Physiopathological mechanism of sarcopenia. *Clinics in Geriatric Medicine*, 27(3), 365–85.  
<http://doi.org/10.1016/j.cger.2011.03.005>
- Wang, H., Wan, Y., Tam, K.-F., Ling, S., Bai, Y., Deng, Y., ... Li, Y. (2012). Resistive vibration exercise retards bone loss in weight-bearing skeletons during 60 days bed rest. *Osteoporosis International : A Journal Established as Result of Cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, 23(8), 2169–78.  
<http://doi.org/10.1007/s00198-011-1839-z>
- Wehren, L. E., & Magaziner, J. (2003). Hip fracture: risk factors and outcomes. *Current Osteoporosis Reports*, 1(2), 78–85. Retrieved from  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16036069>

- Wei, T., Hu, C., & Wang, S. (2001). Fall characteristics, functional mobility and bone mineral density as risk factors of hip fracture in the community-dwelling ambulatory elderly. *Osteoporosis International*. Retrieved from <http://link.springer.com/article/10.1007/PL00004184>
- Weigert, C., Hennige, A. M., Brodbeck, K., Häring, H. U., & Schleicher, E. D. (2005). Interleukin-6 acts as insulin sensitizer on glycogen synthesis in human skeletal muscle cells by phosphorylation of Ser473 of Akt. *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism*, 289(2), E251–7. <http://doi.org/10.1152/ajpendo.00448.2004>
- White, B. L., Fisher, W. D., & Laurin, C. A. (1987). Rate of mortality for elderly patients after fracture of the hip in the 1980's. *The Journal of Bone and Joint Surgery. American Volume*, 69(9), 1335–40. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3440792>
- White, H. K., Petrie, C. D., Landschulz, W., MacLean, D., Taylor, A., Lyles, K., ... Merriam, G. R. (2009). Effects of an oral growth hormone secretagogue in older adults. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 94(4), 1198–206. <http://doi.org/10.1210/jc.2008-0632>
- Whitehead, C., Wundke, R., Crotty, M., & Finucane, P. (2003). Evidence-based clinical practice in falls prevention: a randomised controlled trial of a falls prevention service. *Australian Health Review : A Publication of the Australian Hospital Association*, 26(3), 88–97. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15368824>
- Wickham, C. A., Walsh, K., Cooper, C., Barker, D. J., Margetts, B. M., Morris, J., & Bruce, S. A. (1989). Dietary calcium, physical activity, and risk of hip fracture: a prospective study. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 299(6704), 889–92. Retrieved from <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1837771&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Wild, D., Nayak, U. S., & Isaacs, B. (1981). How dangerous are falls in old people at home? *British Medical Journal (Clinical Research Ed.)*, 282(6260), 266–8. Retrieved from <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1504022&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

- Wilson, R. (2006). Hip fracture risk among community-dwelling elderly people in the United States: a prospective study of physical, cognitive, and socioeconomic indicators. ... *Journal of Public Health* .... Retrieved from <http://ajph.aphapublications.org/doi/abs/10.2105/AJPH.2005.077479>
- Wilson, R. T., & Wallace, R. B. (2007). Trends in hip fracture incidence in young and older adults. *American Journal of Public Health*, 97(10), 1734–5. <http://doi.org/10.2105/AJPH.2007.117275>
- Wong, P., & Anpalahan, M. (2006). Osteoporotic fractures and vitamin d deficiency. *Australian Family Physician*, 35(7), 519–521.
- Woo, S., Kuei, S., Amiel, D., & Gomez, M. (1981). The effect of prolonged physical training on the properties of long bone: a study of Wolff's Law. *J Bone Joint Surg* .... Retrieved from <http://jbjs.org/content/63/5/780.abstract>
- Woolcott, J. C., Richardson, K. J., Wiens, M. O., Patel, B., Marin, J., Khan, K. M., & Marra, C. A. (2009). Meta-analysis of the impact of 9 medication classes on falls in elderly persons. *Archives of Internal Medicine*, 169(21), 1952–60. <http://doi.org/10.1001/archinternmed.2009.357>
- Woolf, A. D. (2000). The bone and joint decade 2000-2010. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 59(2), 81–2. Retrieved from <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1753078&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Woolf, A. D., & Akesson, K. (2001). Understanding the burden of musculoskeletal conditions. The burden is huge and not reflected in national health priorities. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 322(7294), 1079–80. Retrieved from <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1120225&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Woolf, A. D., & Pfleger, B. (2003). Burden of major musculoskeletal conditions. *Bulletin of the World Health Organization*, 81(9), 646–56. Retrieved from <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2572542&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- World Health Organization (2009). Ageing and life course. Retrieved June 27, 2016, from <http://www.who.int/ageing/en/>.
- World Health Organization. (2013). Nutrition Experts Take Action on Malnutrition.



- World Health Organization. (2016). Definition of an older or elderly person. Retrieved June 27, 2016, from <http://www.who.int/healthinfo/survey/ageingdefnolder/en/>
- Wronski, T. J., Morey-Holton, E. R., Doty, S. B., Maese, A. C., & Walsh, C. C. (1987). Histomorphometric analysis of rat skeleton following spaceflight. *The American Journal of Physiology*, 252(2 Pt 2), R252–5. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3812763>
- Yan, B., Shi, X., Zhang, H., Pan, L., Ma, Z., Liu, S., ... Li, Z. (2014). Association of serum irisin with metabolic syndrome in obese Chinese adults. *PloS One*, 9(4), e94235. Retrieved from <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3978033&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Yan, L., Zhou, B., Prentice, A., Wang, X., & Golden, M. (1999). Epidemiological study of hip fracture in Shenyang, People's Republic of China. *Bone*. Retrieved from <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S8756328298001689>
- Yarasheski, K. E., Pak-Loduca, J., Hasten, D. L., Obert, K. A., Brown, M. B., & Sinacore, D. R. (1999). Resistance exercise training increases mixed muscle protein synthesis rate in frail women and men  $\geq 76$  yr old. *The American Journal of Physiology*, 277(1 Pt 1), E118–25. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10409135>
- Yasui, A., Nishizawa, H., Okuno, Y., Morita, K., Kobayashi, H., Kawai, K., ... Shimomura, I. (2007). Foxo1 represses expression of musclin, a skeletal muscle-derived secretory factor. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 364(2), 358–65. <http://doi.org/10.1016/j.bbrc.2007.10.013>
- Yeoh, C. J. C., & Fazal, M. A. (2014). ASA Grade and Elderly Patients With Femoral Neck Fracture. *Geriatric Orthopaedic Surgery & Rehabilitation*, 5(4), 195–9. <http://doi.org/10.1177/2151458514560471>
- Young, B., O'Dowd, G., & Woodford, P. (2014). *Wheater's Functional Histology A Text and Colour Atlas*. (A. Hall, Ed.) (Sixth Edit). Philadelphia: Churchill Livingstone.

- Zacks, S., & Sheff, M. (1982). Periosteal and metaplastic bone formation in mouse minced muscle regeneration. *Laboratory Investigation; a Journal of Technical ...* Retrieved from <http://europepmc.org/abstract/med/7070055>
- Zhang, Y., Proenca, R., Maffei, M., Barone, M., Leopold, L., & Friedman, J. M. (1994). Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*, 372(6505), 425–32. <http://doi.org/10.1038/372425a0>
- Zheng, S., Clabough, E. B. D., Sarkar, S., Futter, M., Rubinsztein, D. C., & Zeitlin, S. O. (2010). Deletion of the huntingtin polyglutamine stretch enhances neuronal autophagy and longevity in mice. *PLoS Genetics*, 6(2), e1000838. <http://doi.org/10.1371/journal.pgen.1000838>
- Zimmers, T. A., Davies, M. V, Koniaris, L. G., Haynes, P., Esquela, A. F., Tomkinson, K. N., ... Lee, S.-J. (2002). Induction of cachexia in mice by systemically administered myostatin. *Science (New York, N.Y.)*, 296(5572), 1486–8. <http://doi.org/10.1126/science.1069525>
- Zizza, C. A., Ellison, K. J., & Wernette, C. M. (2009). Total water intakes of community-living middle-old and oldest-old adults. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, 64(4), 481–6. <http://doi.org/10.1093/gerona/gln045>
- Zorrilla, P., Gómez, L. A., Salido, J. A., Silva, A., & López-Alonso, A. Low serum zinc level as a predictive factor of delayed wound healing in total hip replacement. *Wound Repair and Regeneration : Official Publication of the Wound Healing Society [and] the European Tissue Repair Society*, 14(2), 119–22. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16630099>

## **VI. Anexos**



## Anexo 1 – Índice de Massa Corporal (IMC)

O índice de massa corporal é uma medida internacional usada para calcular se uma pessoa se encontra no peso ideal. Este índice foi desenvolvido por Lambert Quételet no fim do século XIX. Trata-se de um método fácil e rápido para a avaliação do nível de gordura. É um preditor de obesidade adotado pela Organização Mundial de Saúde (OMS). O IMC (equação 3) é calculado pela divisão do peso (kg) pelo quadrado da sua altura (m).

$$IMC = \frac{Peso (Kg)}{Altura (m)^2}$$

**Equação 3:** Índice de Massa Corporal

Com base no IMC, o indivíduo pode ser classificado de acordo com a Classificação Internacional (OMS) em peso normal, baixo peso, excesso de peso e obeso (tabela 205).

Os diferentes níveis definidos pela classificação internacional são baseados na relação entre o peso corporal, doença e morte (“Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee,” 1995). Um indivíduo com peso excessivo ou obeso tem um risco aumentado para as seguintes doenças: doença coronária, dislipidemia, diabetes tipo 2, doenças da bexiga, hipertensão, osteoartrose, apneia do sono e acidente vascular cerebral (“Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults--The Evidence Report. National Institutes of Health,” 1998).

Classificação	IMC (kg/m <sup>2</sup> )	
	Pontos de corte principais	Pontos de corte adicionais
Baixo peso	<18.50	<18.50
Magreza grave	<16.00	<16.00
Magreza moderada	16.00-16.99	16.00-16.99
Magreza ligeira	17.00-18.49	17.00-18.49
Peso Normal	18.50-24.99	18.50-22.99
		23.00-24.99
Peso Excessivo	≥25.00	≥25.00
Pré-obeso	25.00-29.99	25.00-27.49
		27.50-29.99
Obeso	≥30.00	≥30.00
Obeso classe 1	30.00-34.99	30.00-32.49
		32.50-34.99
Obeso classe 2	35.00-39.99	35.00-37.49
		37.50-39.99
Obeso classe 3	≥40.00	≥40.00

**Tabela 205:** Classificação Internacional em função IMC (adaptado OMS 1995, 2000 e 2004)

## **Anexo 2 – Escala ASA – “American Society of Anesthesiology”**

A escala ASA é um sistema de avaliação física dos doentes que vão ser submetidos a cirurgia. Em 1963, esta sociedade adotou uma classificação escalonada em cinco estratos. O sexto só foi introduzido mais tarde. Esta classificação permite estratificar o risco anestésico (Soliani, 1963).

- ASA I – Paciente saudável;
- ASA II – Paciente com **doença sistémica** leve ou moderada, sem limitação funcional;
- ASA III - Paciente com doença sistémica severa, com limitação funcional;
- ASA IV - Paciente com doença sistémica severa, representa risco de vida constante;
- ASA V - Paciente moribundo com perspectiva de óbito em 24 horas, com ou sem cirurgia;
- ASA VI - Paciente com morte cerebral, mantido em ventilação controlada e perfusão, para doação de órgãos (transplante);





### **Anexo 3 - Índice de Comorbilidades de Charlson (ICC)**

Para construir um índice que descriminasse o prognóstico do doente em termos de mortalidade Charlson et al., avaliaram trinta condições clínicas presentes num coorte com 604 casos revistos no New York Hospital (M. E. Charlson, Pompei, Ales, & MacKenzie, 1987). Com base no risco relativo, foram selecionadas vinte condições clínicas para constituir o índice de comorbilidades de Charlson (ICC), por apresentarem um risco relativo derivado da análise de sobrevida ("proportional hazards model") maior que 1,2. Nessa metodologia o risco relativo arredondado foi utilizado para criar uma pontuação. O risco relativo ajustado (uso das comorbilidades como variáveis independentes no modelo de Cox) foi utilizado para atribuir pesos a cada condição clínica. A um risco relativo inferior a 1,2 equivale o valor 0. A um risco relativo entre 1,2 e 1,5 equivale o valor 1. A um risco relativo entre 1,5 e 2,5 equivale o valor de 2 e assim sucessivamente.

O uso combinado da comorbilidade e da idade foi mais tarde desenvolvido e validado (M. Charlson, Szatrowski, Peterson, & Gold, 1994)

O índice de comorbilidade de Charlson é um sistema que permite a avaliação da esperança de vida a 10 anos, baseado na idade do doente e na presença de comorbilidades. Foi comprovado que cada comorbilidade encontrada tem uma influência direta na esperança de vida do doente.

Inicialmente adaptado para avaliar a esperança de vida a 1 ano, atingiu a sua forma definitiva na avaliação da esperança de vida a 10 anos.

Este índice é constituído por dezanove condições clínicas a que se associa a idade (Tabela 206).

<b>Comorbilidade</b> (1 ponto por cada uma assinalada exceto indicação em contrário)
Enfarte do miocárdio
Insuficiência Cardíaca Congestiva
Doença Vascular Periférica
Doença vascular cerebral
Demência
Doença Pulmonar Crônica
Doença do Tecido Conjuntivo
Úlcera Péptica
Diabetes Mellitus (1 ponto – sem complicação; 2 pontos – com complicação)
Doença Renal moderada ou grave (2 pontos)
Hemiplegia (2 pontos)
Leucemia (2 pontos)
Linfoma maligno (2 pontos)
Tumor sólido (2 pontos, 6 se metastático)
Doença Hepática (1 ponto se suave, 3 pontos se moderada ou grave)
SIDA (6 pontos)
<b>Idade</b>
<40 anos : 0 pontos
41-50 anos: 1 ponto
51-60 anos: 2 pontos
61-70 anos: 3 pontos
71-80 anos: 4 pontos

**Tabela 206:** Índice de comorbilidade de Charlson

O cálculo do índice de Charlson (i) é efetuado pela soma das comorbilidades com a idade. O cálculo da probabilidade de morte a 10 anos é realizado com base nas seguintes fórmulas:

Cálculo de  $Y = e^{(i * 0,9)}$

Cálculo de  $Z = 0,983^Y$ .

Em que Z é a sobrevivência a 10 anos.

## Anexo 4 - Escala de mobilidade de Palmer e Parker

A escala de mobilidade de Palmer e Parker (M. J. Parker & Palmer, 1993) inclui três itens: um reflete a capacidade do indivíduo andar dentro de casa e dois a capacidade de caminhar ao ar livre (Tabela 207). A escala de 0-9 resulta da soma de pontos em função da mobilidade em casa e na rua e na capacidade de fazer compras com ou sem ajuda.

<b>Mobilidade</b>	Sem dificuldade	Com auxiliares de marcha	Com ajuda de 3º	Não consegue
Sim, em casa	3	2	1	0
Sim, na rua	3	2	1	0
Faz compras	3	2	1	0

**Tabela 207:** Escala de Palmer e Parker

Esta escala veio a demonstrar ter um excelente valor preditivo da mortalidade a um ano dos doentes com FEPF. Em 2009 foi apresentado no congresso nacional de ortopedia e traumatologia um trabalho em que foram comparados os resultados obtidos no serviço de ortopedia do Hospital Fernando Fonseca com os resultados dos trabalhos de Palmer e Parker (Tabela 208)

<b>Score PP</b>	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Doentes HFF (105)	1	4	7	13	11	10	6	7	0	46
Mortes HFF (29)	1	3	4	5	2	4	2	1	0	7
% Mortes	100%	75%	57%	38%	18%	40%	33%	14%	0	15%
Observadas Parker e Palmer (N=882)	100%	68%	60%	53%	37%	40%	27%	26%	20%	11%

**Tabela 208:** Comparação entre os resultados obtidos no serviço de ortopedia do Hospital Fernando Fonseca com os de Parker e Palmer.

Comparou-se uma amostra com 105 doentes com a população do estudo de Palmer e Parker (882 doentes). Foram utilizados (Stata<sup>tm</sup>) os testes  $\chi^2$  e exato de Fisher, cujos resultados foram de 0,056 e 0,029 respetivamente. Existiam assim, diferenças significativas entre os dois grupos e não foi possível concluir que os dois grupos tinham distribuições idênticas. Tal facto deve-se provavelmente à enorme diferença entre o número de doentes estudados. É no entanto evidente nos dois estudos o valor preditivo da escala de Palmer e Parker no que diz respeito à mortalidade. No estudo realizado no Hospital Fernando Fonseca, 73% dos doentes que morreram no primeiro ano tinham uma pontuação <5. Entre os doentes com pontuação <5, 51% morreram no 1º ano. Entre os doentes com pontuação 3, 60% morreram no 1º ano. Esta escala ainda não se encontra validada para a população portuguesa.

## **Anexo 5 - Escala de Katz**

O conceito de capacidade funcional implica a aptidão para a realização de atividades que permitam ao indivíduo cuidar de si próprio e viver de forma independente (Costa, Porto, & Almeida, 2005). Constitui uma importante avaliação no exame do idoso e é um indicador de saúde que completa a avaliação da morbilidade e relaciona-se diretamente com a qualidade de vida. A capacidade funcional é medida através de instrumentos padronizados que avaliam o desempenho do idoso nas atividades de vida diária (AVD) e nas atividades instrumentais da vida diária. Uma das escalas mais utilizadas para avaliar as AVD é a escala de Katz (Katz, Ford, Moskowitz, Jackson, & Jaffe, 1963). Esta escala foi publicada pela primeira vez em 1963 no “Journal of American Medical Association” (JAMA) (Noelker & Browdie, 2014) e terá sido citada mais de 46000 vezes (Gurland & Maurer, 2012).

A escala de Katz permite avaliar a autonomia do idoso para realizar as atividades básicas e imprescindíveis à vida diária. São designadas por Atividades de Vida Diária (AVD): banho, vestir, higiene, transferências, controle dos esfíncteres e alimentação (Tabela 209)

As AVD são avaliadas na sequência de deterioração ou recuperação. A informação pode ser obtida através da observação do idoso e ou da realização de um questionário ao idoso, familiares ou cuidadores. A soma das pontuações permite classificar o doente em função da intensidade da sua dependência: independente (6 pontos), dependência moderada (4 pontos) ou muito dependente ( $\leq 2$  pontos).

Esta escala encontra-se validada para a população portuguesa.

<b>Atividades</b> Pontuação (1 ou 0)	<b>Independente</b> (1 ponto)	<b>Dependente</b> (0 pontos)
<b>Banho</b>	Não necessita de assistência ou só para uma parte do corpo (ex. costas ou extremidades)	Necessita de assistência para mais de uma parte do corpo
<b>Vestir-se</b>	Escolhe as roupas e veste-se sem nenhuma ajuda. Pode ter ajuda para calçar os sapatos.	Necessita de ajuda.
<b>Higiene</b>	Vai à casa de banho, limpa-se, arranja as roupas e retorna sem ajuda de terceiros.	Necessita de ajuda. Usa urinol ou arrastadeira ou necessita de ajuda para aceder ou utilizar a sanita
<b>Transferências</b>	Deita-se e sai da cama sozinho, senta-se e levanta-se da cadeira sozinho	Necessita de ajuda nas transferências ou está acamado
<b>Continência</b>	Micção e defecação inteiramente auto controladas	Incontinência total ou parcial para a micção e defecação
<b>Alimentação</b>	Leva a comida do prato à boca. A preparação da comida pode ser feita por outra pessoa.	Necessita de ajuda parcial ou total para se alimentar. Não come em absoluto e necessita de alimentação entérica ou parentérica

<b>Total de pontos =</b> _____	6 = Independente	4 = Dependência moderada	≤2 = Muito dependente
-----------------------------------	------------------	--------------------------	-----------------------

**Tabela 209:** Escala de Katz

## Anexo 6 - Escala de Barthel

O índice ou escala de Barthel é uma escala ordinal usada para avaliar o desempenho em Atividades de Vida Diária (AVD). Utiliza dez variáveis e cada uma é classificada com uma determinada pontuação em função do nível de desempenho. Uma pontuação mais alta está associada a uma maior probabilidade de o doente ser capaz de viver em casa com um grau de independência, após alta hospitalar. A escala original tem uma pontuação entre 0-20. Considera-se que o doente tem uma dependência total quando tem um valor  $\leq 8$ . Tem uma dependência grave com valores entre 9-12. Uma dependência moderada entre os 13-19 e é considerado independente com valor de 20.

A escala foi desenhada em 1955 por Mahoney e Barthel para avaliar a evolução de doentes com patologia neuromuscular e musculoesquelética num hospital de doentes crónicos em Maryland. Foi publicada pela primeira vez em 1965 (Mahoney & Barthel, 1965). Teve várias modificações (Granger, Dewis, Peters, Sherwood, & Barrett, 1979; Shah, Vanclay, & Cooper, 1989). Contudo, a escala original ainda é amplamente utilizada e é essa que foi usada neste estudo (Tabela 210).

Trata-se de uma escala validada e adaptada para a população portuguesa (Araújo, Oliveira, Pinto, & Ribeiro, 2007).

Atividade	Desempenho	Pontuação
Evacuar	Incontinente (ou precisa que lhe façam um enema)	0
	Acidente Ocasional (uma vez por semana)	1
	Continente	2
Urinar	Incontinente ou cateterizado e incapacitado para o fazer	0
	Acidente Ocasional (máximo uma vez em 24 horas)	1
	Continente (por mais de 7 dias)	2
Higiene Pessoal	Necessita de ajuda com o cuidado pessoal	0
	Independente no barbear, dentes, rosto e cabelo (utensílios fornecidos)	1

Ir à casa de banho	Dependente	0
	Precisa de ajuda mas consegue fazer algumas coisas sozinho	1
	Independente	2
Alimentar-se	Incapaz	0
	Precisa de ajuda para cortar, barrar a manteiga, etc.	1
	Independente (a comida é providenciada)	2
Deslocações	Incapaz – não tem equilíbrio ao sentar-se	0
	Grande ajuda física (uma ou duas pessoas), mas consegue sentar-se	1
	Pequena ajuda (verbal ou física)	2
	Independente	3
Mobilidade	Imobilizado	0
	Independente na cadeira de rodas incluindo cantos, etc.	1
	Anda com ajuda de uma pessoa (verbal ou física)	2
	Independente (alguns tem a ajuda de uma bengala)	3
Vestir-se	Dependente	0
	Precisa de ajuda, mas faz cerca de metade sem ajuda	1
	Independente (incluindo botões, fechos e atacadores)	2
Escadas	Incapaz	0
	Precisa de ajuda (verbal, física, ajuda carregando)	1
	Independente para subir e descer Tomar banho	2
Tomar Banho	Dependente	0
	Independente	1
Pontuação total		

**Tabela 210:** Escala de Barthel. Dependência total - pontuação  $\leq 8$ . Dependência grave - pontuação entre 9-12. Dependência moderada - pontuação 13-19. Independente - pontuação 20.

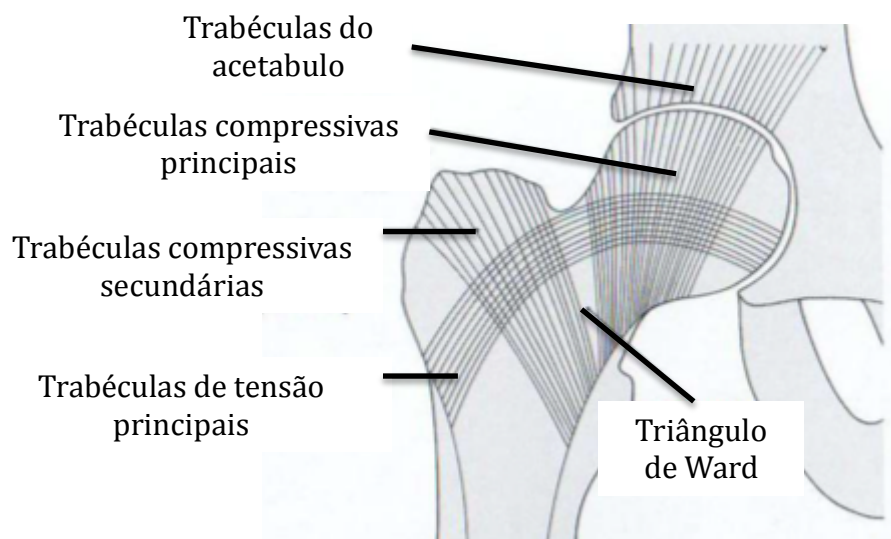


## **Anexo 7 - Índice de Singh**

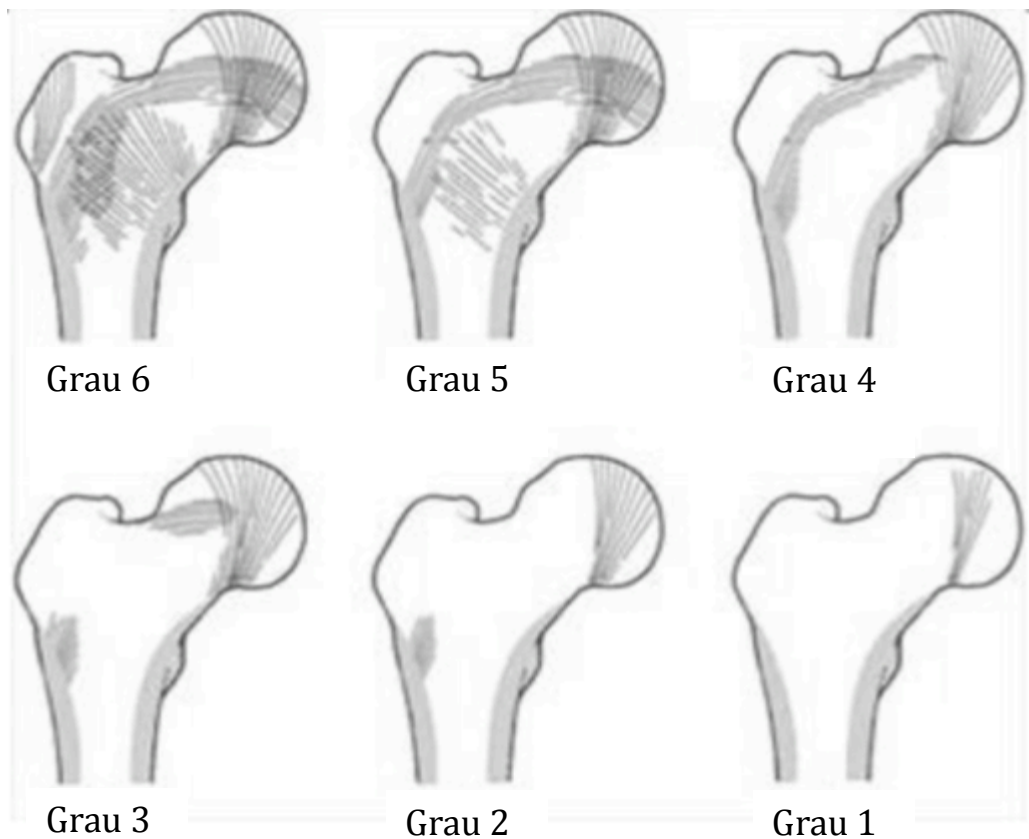
O esqueleto humano é constituído por cerca de 80% de osso cortical e 20% de osso trabecular. O esqueleto apendicular é composto quase que, exclusivamente, de osso cortical, enquanto a coluna vertebral, é composta de uma combinação de osso trabecular, predominante nos corpos vertebrais e, nos seus elementos posteriores, de osso compacto. Devido a sua maior relação superfície/volume, o osso trabecular tem uma remodelação aproximadamente 8 vezes maior que o osso compacto e responde de forma mais intensa aos estímulos metabólicos. Essa remodelação mais intensa, faz com que o osso esponjoso seja o local primário para a deteção de perdas ósseas precoces, assim como para a monitorização da eficácia dos diferentes tratamentos.

Vários métodos têm sido utilizados no estudo quantitativo do esqueleto em pacientes com osteoporose. As principais técnicas desenvolvidas nos últimos anos com essa finalidade foram: a densitometria por “single photon” (SPA), a “dual photon” (DPA), a densitometria por “X-ray dual energy” (DEXA), a tomografia computadorizada quantitativa (QCT) e o estudo por ultrassons. A DPA e a DEXA são as metodologias que mais se têm destacado para aplicação clínica e são consideradas atualmente, os métodos de escolha para avaliação da massa óssea.

A radiografia convencional é relativamente insensível e a perda de massa óssea apenas se torna visível quando a massa óssea diminuiu cerca de 30-50%. Uma radiografia simples é por isso inadequada para planejar intervenção terapêutica na pós-menopausa. Existem várias técnicas semi quantitativas para avaliação da morfologia trabecular óssea (figura 138). Nesse sentido, a mais utilizada até ao momento, tem sido a do índice de Singh, o qual avalia as trabéculas ósseas no fémur proximal (Singh, Nagrath, & Maini, 1970). Esta técnica mostrou-se útil em estudos epidemiológicos de fraturas do fémur proximal (C. Cooper, Barker, Morris, & Briggs, 1987). Este índice efetua uma classificação em função das alterações das trabéculas ósseas visíveis no exame radiográfico da extremidade proximal do fémur (figura 139).



**Figura 138:** Distribuição das trabéculas ósseas ao nível da extremidade proximal do fêmur



**Figura 139: Índice de Singh (Singh et al., 1970)**

- Grau 1 – Estão presentes apenas as trabéculas compressivas principais.
- Grau 2 – Para além das trabéculas de compressão principais também estão presentes as trabéculas de tensão secundárias.
- Grau 3 – Quebra nas trabéculas de tensão principais.
- Grau 4 – Trabéculas de tensão principais reduzidas mas presentes.
- Grau 5 – Acentuação das trabéculas compressivas e de tensão principais. Triângulo de Ward proeminente.
- Grau 6 – São visíveis todas as trabéculas ósseas.

Neste estudo foi utilizada a anca contra lateral à fratura para efetuar a avaliação do índice de Singh.



## **Anexo 8 - Protocolo da realização do DEXA**

### **Introdução**

Este protocolo tem como objetivo padronizar a realização do exame DEXA de forma a melhorar a precisão e exatidão dos resultados.

### **Material**

Densitómetro DPX-NT Lunar

### **Procedimento**

1. Os doentes do grupo de estudo e controlo realizam estudo por DEXA da coluna lombar, fémur proximal e antebraço. Nos doentes em que a presença de material de osteossíntese e ou artroplastia condicionem a realização do exame e não haja possibilidade de realizar no lado contra lateral não efetuam o exame na região anatómica.
2. Antes de iniciar a medição deve assegurar-se que foram retirados da área anatómica em estudo, todos os materiais atenuadores (cintos, botões metálicos, etc.)
3. O posicionamento dos doentes em especial dos doentes com FEPF está condicionado. Por esse motivo e de forma a evitar diferenças de procedimento entre os dois grupos, não é utilizado o bloco de espuma para posicionamento dos membros inferiores na medição ao nível da coluna. No estudo ao nível da anca, o membro inferior a estudar é colocado com uma rotação interna do pé de 25°.
4. O exame da coluna lombar é realizado em posição pósterio-anterior (doente em decúbito dorsal) com avaliação do segmento de L1-L4.
5. O exame do fémur proximal, envolve a medida de DMO em três regiões: colo do fémur, grande trocânter e a região do Triângulo de Wards. Foi ainda realizada a avaliação total do fémur proximal. A área de Wards

(área de menor densidade da região proximal do fêmur, com predomínio de osso trabecular) não deve ser usada para o diagnóstico de osteoporose, pois superestima o percentual esperado de indivíduos osteoporóticos, conforme o último consenso da “International Society for Clinical Densitometry” (Brandão & Hauache, 2005). Nos doentes com FEPP o exame é realizado na anca contra lateral à da fratura. Nos doentes com OA o exame é realizado na anca contra lateral à anca artrósica.

6. No estudo do antebraço, são avaliadas três regiões: o rádio distal (com predomínio de osso trabecular), a região diafisária do rádio e cúbito (com predomínio de osso cortical) e a região intermediária que inclui tanto osso cortical quanto trabecular. Nos doentes que tiveram previamente fratura da extremidade distal dos ossos do antebraço realizam o exame no antebraço contra lateral.

## **Registos**

Executante: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

## **Anexo 9 - Protocolo de avaliação da força de preensão**

### **Introdução**

É objetivo deste protocolo padronizar a forma como é realizada a avaliação da força de preensão. Fazem parte do protocolo da avaliação da força de preensão: instruções, posição do indivíduo, posição de manuseio, número de aferições, duração da contração, períodos de descanso e um teste preparatório. As características individuais que influenciam os valores da força de preensão são: género, idade, estatura, massa corporal e mão dominante.

### **Material**

Dinamómetro hidráulico de Jamar (figura 140).  
Cadeira sem braços e mesa com 90 cm de altura ou cama articulada.

### **Procedimento**

1. Instruções: As instruções devem ser claras, concisas e objetivas para que a informação seja corretamente recebida. O volume da voz deve ser elevado de forma a incentivar a realização da prova.
2. Posição do doente: o teste pode ser realizado com o doente sentado e cotovelo apoiado ou com o doente em decúbito dorsal numa cama fletida a 30º e com o cotovelo apoiado.
3. Posição de manuseio: o dinamómetro de Jamar permite o ajuste da pega à dimensão da mão e comprimento dos dedos do doente. São possíveis 5 posições diferentes. As mais utilizadas são a posição 2 e 3.
4. Membro a avaliar: o membro a avaliar deve ser o dominante.
5. Número de avaliações: são realizadas 3 avaliações sucessivas. Deve ser considerada a avaliação com valor mais elevado.
6. Duração da contração: não deve ultrapassar os 3 segundos.
7. Período de intervalo: o período de descanso entre cada contração deve ser de 15 segundos.

## Registo

Executante: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

Força de preensão do membro superior Dto. \_\_\_\_; Esq. \_\_\_\_

1ª avaliação \_\_\_\_\_ Kg; 2ª avaliação \_\_\_\_\_ Kg; 3ª avaliação \_\_\_\_\_ kg



**Figura 140:** Avaliação da força de preensão com dinamómetro de Jamar.



## **Anexo 10 - Protocolo da “Bioelectrical Impedance Analysis” (BIA)**

### **Introdução**

A BIA fundamenta-se no princípio de que os tecidos corporais oferecem diferentes oposições à passagem da corrente elétrica. Essa oposição, chamada impedância ( $Z$ ), tem dois vetores denominados Resistência ( $R$ ) e Reactância ( $X_c$ ). Em sistemas biológicos, a corrente elétrica é transmitida pelos iões diluídos nos fluidos corporais, especificamente iões de sódio e potássio. Os tecidos magros são bons condutores de corrente elétrica devido à grande quantidade de água e eletrólitos, ou seja, apresentam baixa resistência à passagem da corrente elétrica. Por outro lado, a gordura, o osso e a pele constituem um meio de baixa condutividade e possuem elevada resistência.

### **Material**

Aparelho de BIA – Maltron® Modelo BF-906 (Figura 141)

4 elétrodos ME4000

2 Cabos MEC 1101

Pilha 9V PP3 (IEC Nº 6LR6L)

Balança

Régua de medição de altura acoplado à balança

Fita métrica

### **Procedimento**

1. Posição do doente: O doente em decúbito dorsal. Os membros superiores e inferiores não devem estar dobrados ou cruzados. As mãos devem ser colocadas ao lado do corpo e afastadas deste. Os membros inferiores devem estar afastados um do outro. Em doentes obesos colocar material isolante entre as pernas como por exemplo toalhas.
2. A principal fonte de erro de medidas são fatores que podem alterar o estado de hidratação do paciente. Assim, por uma questão de

padronização existem um conjunto de regras aconselhadas pela “European Society for Clinical Nutrition and Metabolism” (ESPEN) a que se deve obedecer para que o resultado do exame não seja influenciado. Algumas destas regras estão naturalmente cumpridas por o doente se encontrar hospitalizado ou pela sua condição clínica. Essas regras são: paciente em jejum; bebidas alcoólicas são proibidas nas 8h antes do exame, a atividade física é proibida 8h antes do exame; esvaziar a bexiga antes do exame; temperatura ambiente adequada, em torno dos 22°C. O exame não deve ser realizado em doentes com *pacemaker*.

3. Posição dos 4 elétrodos cutâneos: dois são colocados no membro superior direito e os outros dois no membro inferior direito. Os elétrodos do membro superior são colocados na mão ao nível da 3ª articulação metacarpofalângica e ao nível da prega cutânea do punho. Os sensores do membro inferior direito são colocados um no pé ao nível do espaço entre a 2ª e 3ª articulação metatarsfalângica. O outro ao nível da prega cutânea anterior do tornozelo na sua linha média.
4. Colocação dos cabos de conexão: os cabos de conexão MEX 1101 estabelecem a ligação entre os sensores e o aparelho de BIA. Na extremidade de cada cabo que liga aos sensores encontram-se 2 cliques, um positivo (vermelho) e um negativo (preto). O clipe vermelho conecta-se com o sensor cutâneo mais proximal. Assim, no membro superior o clipe vermelho liga-se ao elétrodo colocado ao nível do punho e o clipe preto ao elétrodo colocado ao nível da 3ª articulação metacarpofalângica. No membro inferior, o clipe preto liga-se ao elétrodo colocado ao nível do espaço entre a 2ª e 3ª articulação metatarsfalângica, enquanto o vermelho se liga ao elétrodo colocado ao nível do tornozelo.
5. Para ligar o aparelho de BIA pressiona-se o botão “ENTER” por um período de um segundo. Nessa altura seleciona-se a língua, o tipo de sensores, o género do doente, o sistema métrico para introdução da altura e peso do doente. A introdução da altura do doente é feita em metros e do peso em quilogramas. Introduce-se em seguida a idade do doente em anos. Seleciona-se ainda o tipo de atividade física do doente. A escolha é realizada entre “NORMAL”, “SPORTS” (treinam com regularidade, ex.

Treino vigoroso três/quatro vezes por semana) ou “ATHLETE” (Profissionais). Neste estudo a escolha recai sobre “NORMAL”. Seleciona-se de seguida o grupo étnico do doente de entre os disponíveis (europeu, norte americano, sul americano, asiático, pacífico ou africano). Após todas as escolhas realizadas, carregar no botão “ENTER” para iniciar a avaliação.

6. A pilha induz uma corrente elétrica de baixa intensidade 0,7mA com uma frequência de 50KHz. Esta corrente passa através dos elétrodos colocados na mão e pé. A queda de voltagem é detetada pelos elétrodos colocados no punho e tornozelo. Desta forma é medida a resistência total ao fluxo da corrente através do membro superior, tronco e membro inferior.
7. Os resultados obtidos pelo aparelho de BIA com base na resistência detetada são: percentagem de massa gorda, massa gorda em quilogramas, percentagem de massa magra, massa magra em quilogramas e índice de massa corporal.
8. A calibração do aparelho é feita na fábrica onde é produzido. No entanto o controle da calibração pode ser efetuado através do recurso ao “Maltron Calibration Resistor MCR 1201 – 510  $\Omega$ ”
9. O valor da massa muscular esquelética total não é dado diretamente pelo aparelho de BIA, mas é calculado a partir da equação (I Janssen et al., 2000): massa muscular esquelética (Kg) =  $[(\text{altura}^2 / \text{resistência} \times 0,401) + (\text{género} \times 3,825) + (\text{idade} \times -0,071)] + 5,102$ . O valor da altura é dado em centímetros, a resistência é medida em ohms, para o género homem = 1 e mulher = 0 e a idade é medida em anos.
10. Os valores de corte (Ian Janssen, Baumgartner, et al., 2004) são para o homem: sarcopenia grave  $\leq 8,50 \text{ Kg/m}^2$ , sarcopenia moderada entre 8,51-10,75  $\text{Kg/m}^2$ , são considerados valores normais  $\geq 10,76$ . Na mulher esses valores são: sarcopenia grave  $\leq 5,75/\text{m}^2$ , sarcopenia moderada 5,76-6,75  $\text{Kg/m}^2$  e valor normal  $\geq 6,76 \text{ Kg/m}^2$ .

## Registo

Executante: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

Resistência \_\_\_\_  $\Omega$

Massa Gorda \_\_\_\_ %

Massa Gorda \_\_\_\_ Kg

Massa Magra \_\_\_\_ %

Massa Magra \_\_\_\_ Kg

Massa Muscular Esquelética \_\_\_\_ Kg

IMC \_\_\_\_

Peso \_\_\_\_ Kg

Altura \_\_\_\_ m



**Figura 141:** Aparelho de análise de Bioimpedância elétrica Maltron® modelo BF-906

## **Anexo 11 - Protocolo de colheita da biópsia muscular do médio glúteo e biópsia óssea da crista ilíaca**

Este protocolo tem como objetivo padronizar a colheita da biópsia óssea transilíaca e a biópsia muscular realizada ao nível do médio glúteo.

### **Material**

Clorhexidina ou Iodopovidona 30cc

Campo cirúrgico universal descartável

Lidocaína a 2% - 10 cc

Lâmina de bisturi nº 24 e respetivo cabo

Porta Agulhas

Nylon 3-0 ou máquina de agrafes cutâneos

Pinça cirúrgica com e sem dentes

Pinça Kelly curva 14 cm

Pinça goiva biarticulada Jansen 17,5 cm, reta com 3 mm

Trocar de Bordier

Recipiente 100 ml para produtos biológicos, descartável, estéril e seco

Recipiente 100 ml para produtos biológicos, descartável, estéril com 40cc de Álcool a 70%

Recipiente 15ml para produtos biológicos, descartável, estéril com 10cc de glutaraldeído a 3%

Compressas cirúrgicas 7,5X7,5 cm

Adesivo

### **Procedimento**

1-Doente em decúbito dorsal ou em decúbito lateral, neste caso com a crista ilíaca a biopsar para cima.

2- Lado a biopsar - nos doentes do grupo das FEPP a colheita pode ser realizada no mesmo lado da fratura ou do lado contrário. Nos doentes do grupo de controlo (OA), a colheita deve ser efetuada no lado contrário à cirurgia.

3 - Desinfecção com clorhexidina ou iodopovidona numa área definida por um quadrado tomando por centro a espinha ilíaca ântero-superior com 15 cm anterior, posterior, acima e abaixo desse ponto. Delimitação da área com campos.

4 - Local da biópsia - Identificação da espinha ilíaca ântero-superior, a zona a biopsar está localizada cerca de 2,5 cm para trás e abaixo.

5 - Não é necessário efetuar anestesia com anestésico local por o doente já se encontrar anestesiado para a realização da cirurgia. Nos casos em que se justifique utilizar lidocaína 2%.

6 - Incisão cutânea longitudinal com cerca de 1,5 cm (Figura 142).

7 - Biópsia muscular. Abertura da fáscia e com recurso a uma pinça goiva biarticulada Jansen 17,5 cm, reta com 3 mm (fig. 143) recolhem-se 4-5 amostras do músculo médio glúteo (fig. 144) com 0,5 a 0,8 cm de diâmetro e 1 cm de comprimento. Os fragmentos são colocados em tubo seco fechado, rodeado de gelo.

8 - Após a colheita da biópsia muscular realiza-se a colheita de biópsia óssea. Com a ajuda de um trocar de Bordier (fig. 145). Insere-se o trocar pontiagudo na manga guia externa. Atravessa-se a incisão cutânea até o trocar atingir a cortical externa do ilíaco. O trocar deve ser posicionado apontando na direção do umbigo. Roda-se o guia exterior até que os dentes deste fiquem cravados na cortical externa do ilíaco de forma a evitar o deslizamento da trefina durante o processo de colheita da biópsia. Retirar o trocar pontiagudo, em seguida, inserir a trefina através do guia exterior. Rodar a trefina no sentido horário e ao mesmo tempo aplica-se uma pressão moderada estável, aumentar a pressão gradualmente até sentir a ação de corte no osso. Avançar através de toda a espessura da crista ilíaca. A trefina avança até atravessar a cortical interna. Rodar a trefina 360º, primeiro no sentido horário e em seguida anti-horário. Essas etapas devem libertar a amostra de osso do tecido conjuntivo na superfície do periósteo interno e do músculo que lhe está aderente. Remover a trefina lentamente através da rotação para a esquerda. Remove-se o guia exterior e insere-se o extrator através da parte superior da trefina e empurra-se a amostra suavemente para fora.

Obtém-se um cilindro ósseo transilíaco com cerca de 6 mm de diâmetro e 15 mm de comprimento constituído por osso cortical nas duas extremidades e osso

esponjoso entre estas (fig. 146) que deve ser colocado em recipiente de 100 ml com álcool a 70%.

9 - Encerrar a incisão com linha de sutura nylon 3-0 ou com agrafos cirúrgicos.

10 - Aplicar penso.

11 - Remover pontos ou agrafes entre o 8º e 12º dia pós biópsia

### **Registo**

Cirurgião: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

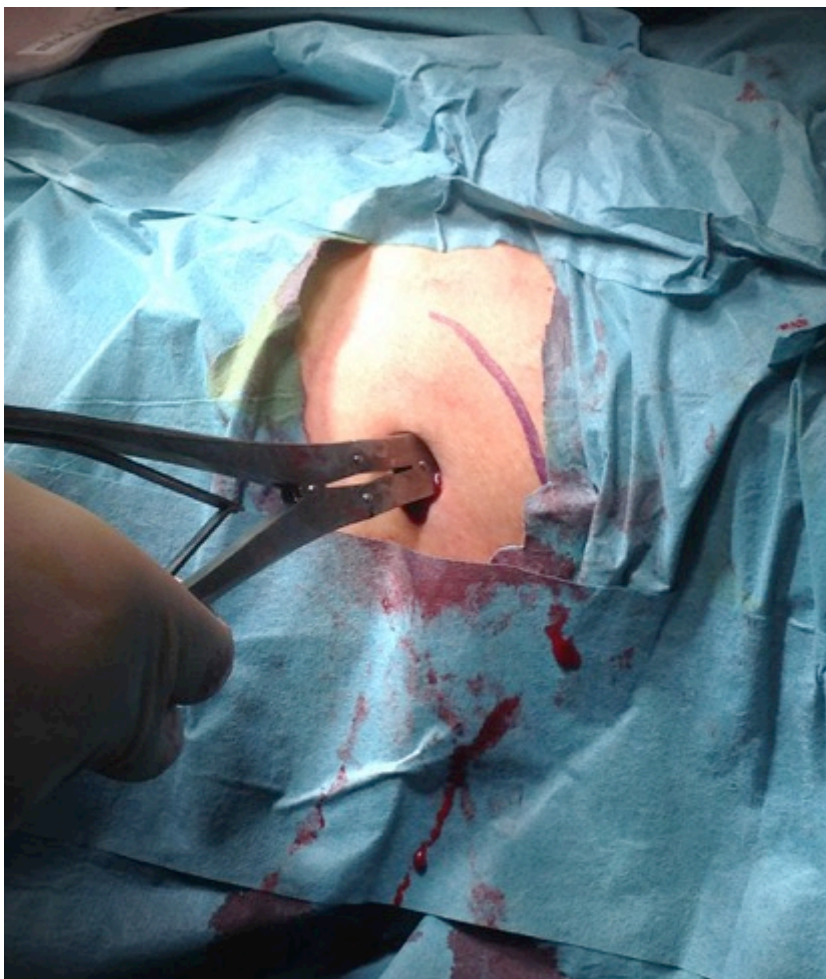
Íliaco Biopsado Dto. \_\_\_\_; Esq. \_\_\_\_

Músculo Biopsado Dto. \_\_\_\_; Esq. \_\_\_\_

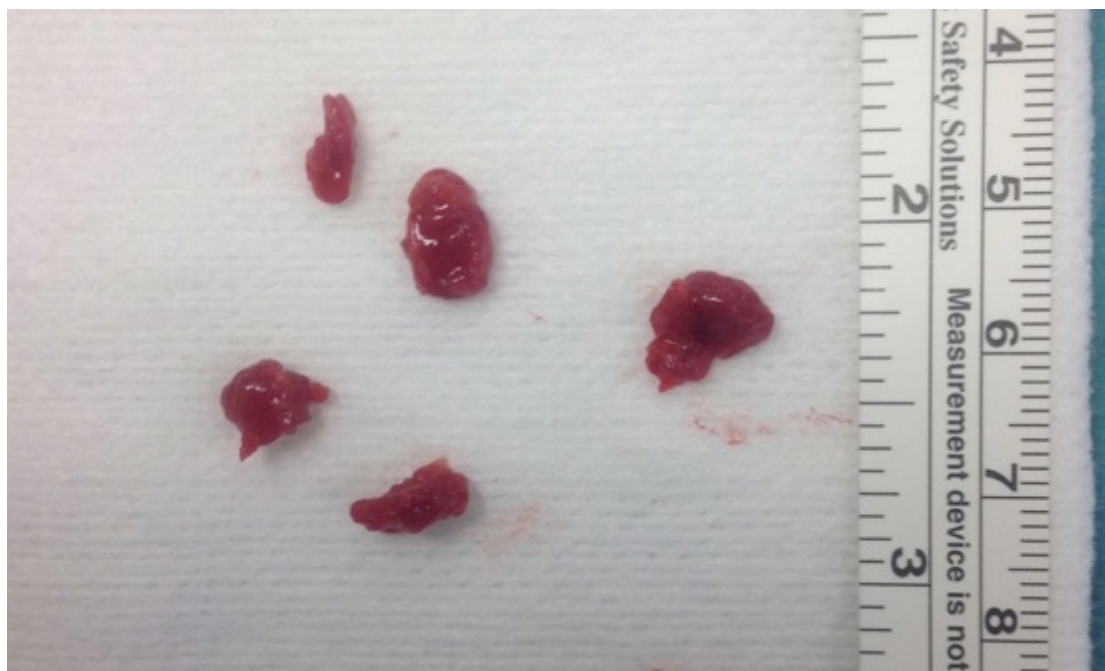


**Figura 142:** Incisão cutânea para a colheita da biópsia muscular e óssea.





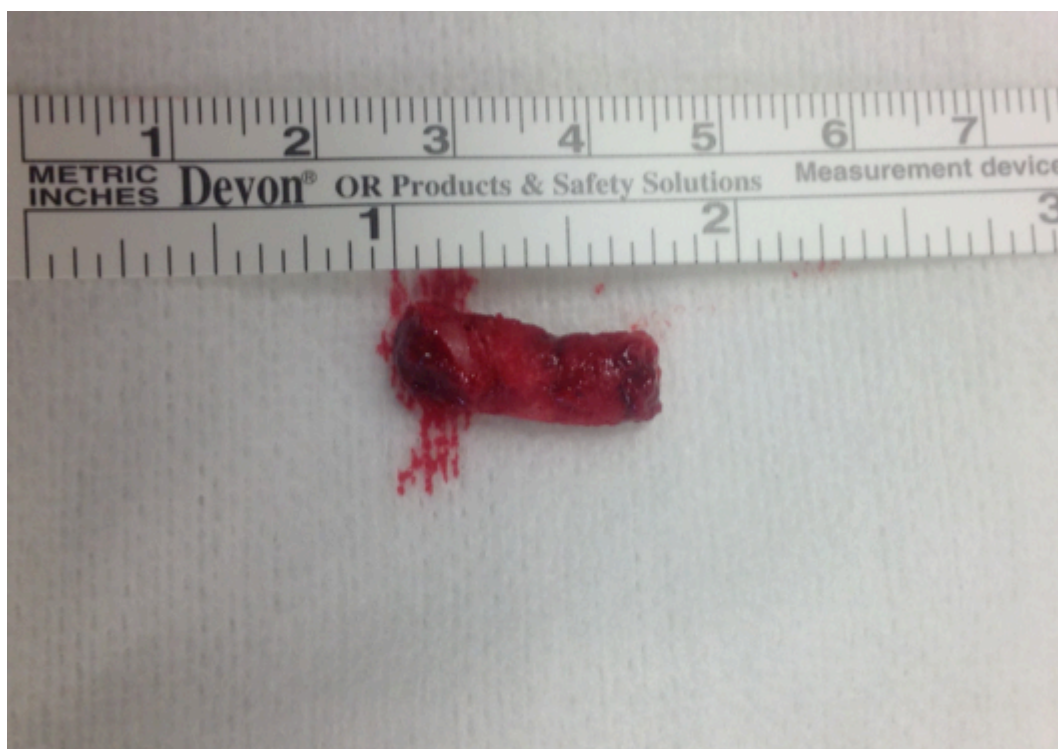
**Figura 143:** Colheita da biópsia muscular com a pinça goiva biarticulada Jansen 17,5 cm, reta com 3 mm



**Figura 144:** Fragmentos da biópsia do músculo médio glúteo.



**Figura 145:** Trocar de Bordier.



**Figura 146:** Fragmento ósseo da biópsia transilfaca.

## **Anexo 12 - Protocolo de processamento e análise da biópsia muscular**

### **Introdução**

Este protocolo tem como objetivo padronizar o processamento da biópsia muscular realizada ao nível do médio glúteo.

Existe um conjunto de técnicas de coloração histológicas e histoquímicas que podem ser utilizadas no estudo da biópsia muscular. O objetivo da utilização deste conjunto de colorações é o de permitir um estudo alargado da fibra muscular, pois cada uma delas estuda uma perspetiva. Na fase inicial da aplicação das técnicas histoquímicas ao estudo do músculo, uma grande bateria de técnicas enzimáticas eram realizadas como rotina (V. Dubowitz & Pearse, 1961). Embora tivessem interesse num contexto de investigação, tornou-se evidente que a informação necessária para avaliar o músculo doente podia ser obtida a partir de um menor número de procedimentos. A maior parte dos laboratórios de histopatologia muscular utilizam atualmente por rotina as seguintes técnicas: Hematoxilina Eosina, Citocromo-C-Oxidase (COX), “Periodic acid-Schiff” (PAS), Dinucleótido Adenina Nicotinamida Desidrogenase reduzida pelo tetrazólio (NADH-TR), Succinato Desidrogenase (SDH) Fosfatase Ácida, a técnica combinada de SDH e COX, Adenosina Trifosfatase (ATPase), Fosforílase.

A Hematoxilina Eosina é a coloração histológica mais utilizada de rotina que mostra claramente a estrutura global do tecido, fibras, núcleos, tecido fibroso e adiposo, presença de células inflamatórias, vacúolos, componentes vasculares e neuronais.

As técnicas histoquímicas são essenciais para o estudo da biópsia muscular. Os métodos enzimáticos permitem uma ligação entre a morfologia e a bioquímica dos tecidos. Por esse motivo, o processo de fixação da peça tem de ser efetuado por congelação, de forma a evitar a destruição das enzimas.

Dentro das técnicas histoquímicas podemos distinguir: estudo das enzimas oxidativas (NADH-TR, SDH, COX), Transferases (Fosforilase), Hidrolases

(Adenosina Trifosfatase - ATPase), Fosfatase ácida e o “Periodic acid-Schiff” (PAS). O princípio da técnica para o NADH-TR e SDH é utilizar a cor deixada pelo sal de tetrazólio que age como recetor de eletrões, ficando dessa forma reduzido. Essa reação é traduzida pelo aparecimento de coloração azulada no local da atividade enzimática. Assim, a intensidade da reação é um reflexo da quantidade de mitocôndrias dentro da fibra muscular. Algum cuidado na interpretação é no entanto necessária porque os sais e tetrazólio têm uma forte afinidade para os fosfolípidos e com a reação para NADH-TR o retículo sarcoplasmático também é revelado. Ao contrário desta, a técnica SDH é específica para as mitocôndrias, tal como a COX. A COX é um componente integral da membrana mitocondrial e é codificada pelo ADN mitocondrial enquanto o SDH é codificado pelo ADN nuclear. O método vulgarmente utilizado para demonstrar a atividade de COX utiliza diaminobenzidina como um doador de eletrões e produz um produto final castanho que pode ser reforçado com o ósmio. A reação para a COX revela diferenças no número de mitocôndrias e na sua distribuição nos diferentes tipos de fibras. Permite ainda por em evidência as fibras sem atividade (COX negativas) que são consequência de mutações no ADN mitocondrial. Essas mutações ocorrem em determinadas patologias e estão também associadas ao envelhecimento celular. A combinação da técnica para COX e SDH permite identificar facilmente as fibras que são deficientes na atividade COX, mas mantêm a atividade SDH, pois aparecem coradas de azul em contraste com castanho azulado/cinza das fibras normais.

Miosina ATPase, que é ativada pelo cálcio, é a enzima mais importante para revelar os tipos de fibras. O método para a sua localização baseia-se na libertação de fosfato, a captura deste por cálcio e a substituição do cálcio por cobalto. O cobalto é então substituído pelo sulfureto e o produto final é um precipitado negro de sulfureto de cobalto. A reação é levada a cabo a um pH não fisiológico de 9,4 e a pré-incubação com diferentes valores de pH ácido de 4,3 e 4,6 é usado para demonstrar o padrão alternado e divisão dos tipos de fibra (Brooke & Kaiser, 1970).

A histoquímica enzimática identifica 2 tipos principais de fibras musculares. As fibras tipo 1 com uma atividade oxidativa elevada versus as fibras tipo 2 com uma atividade glicolítica importante. A classificação mais difundida para os tipos

de fibra baseia-se na sua aparência após coloração para a adenosina trifosfatase (ATPase), com e sem pré-incubação a pH ácido. Com a ATPase pH 9,4 as fibras tipo 1 aparecem marcadas de castanho claro e as fibras tipo 2 de castanho-escuro. Com a pré-incubação a pH 4,3 ou 4,6 as fibras tipo 1 ficam marcadas de castanho-escuro e as fibras tipo 2 aparecem mais claras. Com a pré-incubação a pH 4,3 é possível distinguir dois subtipos da fibra tipo 2, a fibra tipo 2A que fica com uma marcação mais clara e a fibra tipo 2B que fica com uma marcação intermédia entre a fibra 1 e a fibra 2A.

A fosforilase é uma enzima citoplasmática envolvida na degradação do glicogénio. O método histoquímico baseia-se na conversão da forma inativa da enzima para a forma ativa, com a coloração do polissacarídeo que possui iodo. A cor roxa é instável e desaparece, mas pode ser permanente se for utilizado o reagente Schiff.

A fosfatase ácida está localizada principalmente nos lisossomas e pode, assim, ser utilizada para indicar focos de degeneração e necrose nas fibras musculares. É muito pouco aparente nas fibras musculares normais, exceto nas zonas perinucleares, onde é visto como depósitos focais associados a lipofuscina. Na glicogenose tipo II e nas doenças lisossómicas, a fosfatase ácida é útil para por em evidência o aumento da atividade.

A técnica do PAS tem uma longa história na histoquímica e é usado para por em evidência o glicogénio na fibra muscular. Contudo, deve ser tido em conta que não é só o glicogénio, mas também outros polissacarídeos como os mucopolissacáridos neutros, muco e glicoproteínas, glicolípidos, alguns lípidos insaturados e fosfolípidos que são marcados com esta reação.

Estas diferentes técnicas permitem observar a fibra muscular de forma distinta, fornecendo no seu conjunto uma quantidade de informação muito maior do que a que se obteria se usássemos uma única coloração. Os objetivos da utilização das diferentes técnicas estão resumidos na tabela 211.

<b>Categoria</b>	<b>Técnica</b>	<b>Utilidade</b>
Morfologia	Hematoxilina Eosina	Morfologia geral do tecido (disposição das fibras; núcleos, inflamação, tecido adiposo e conjuntivo, vasos e nervos)
Deposição de material	“Periodic Acid Schiff” (PAS)	Identificação de glicogénio
Enzimas oxidativas	NADH	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nicotinamida adenina dinucleótido desidrogenase</li> <li>• Enzima presente na maior parte das reações oxidativas</li> <li>• Estrutura interna das fibras – padrão do reticulo intermiofibrilar</li> </ul>
Enzimas oxidativas	SDH	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Succinato desidrogenase</li> <li>• Enzima do ciclo de Krebs; Complexo II da CRM</li> <li>• Evidenciação das mitocôndrias</li> <li>• Presença de agregados associada a disfunção mitocondrial</li> </ul>
Enzimas oxidativas	COX ou COX-SDH	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Citocromo C oxidase</li> <li>• Complexo IV da CRM</li> <li>• Evidenciação das fibras COX negativas associadas a patologia mitocondrial e envelhecimento</li> </ul>
Enzimas	Fosfatase ácida	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Marcação aumentada nas doenças lisossômicas e miopatias vacuolares. Evidencia a presença de lipofusцина.</li> </ul>
ATPases miofibrilares	ATPase pH 4,6	• Diferenciação dos tipos de fibras
	ATPase pH 9,4	• “Type-grouping”; atrofia ou predomínio de um tipo de fibra

**Tabela 211:** Técnicas histoquímicas e histoenzimáticas usadas para o estudo do músculo em MO.

As técnicas de imunocitoquímica são utilizadas para visualizar e localizar componentes proteicos específicos de um tecido. O princípio da técnica é a afinidade específica de um anticorpo para o seu antígeno. Estas técnicas são hoje muito utilizadas no estudo da biópsia muscular. Existe um elevado número de anticorpos primários comercializados que podem ser úteis no estudo do músculo.



## **Material**

- Tragacanth (Sigma, ref: G1128)
- 2-metilbutano ou isopentano (Merck, ref 1.060.561.000)
- Azoto líquido
- Anticorpo monoclonal de ratinho anti laminina alfa 2, cadeia da merosina (Leica, NCL-Merosin)
- Anticorpo policlonal de coelho anti cadeia pesada II da miosina (MHCfast) (Abcam, ref 91506)
- Alexa Fluor® 488 anti-ratinho (Life Technologies, ref A11001)
- Alexa Fluor® 594 anti-coelho (Life Technologies, ref A11037)
- DAPI (Life Technologies, ref D1306)
- Arca congeladora a - 80°C
- Criostato
- Microscópio Leica DM4000 B Led e o programa informático Leica Application Suite, versão 4.5.0 (Leica Microsystems)
- ImageJ – Image Processing and Analysis in Java
- Programa informático SMASH – “semi-automatic muscle analysis using segmentation of histology” (aplicação MATLAB)

## **Procedimento**

- 1- O transporte dos fragmentos musculares é realizado em tubo seco rodeado de gelo e entregue no laboratório no prazo máximo de 2 horas.
- 2- As amostras são montadas num bloco de cortiça. Usa-se o meio de montagem Tragacanth (Sigma). A cortiça com a amostra é então invertida e mergulhada em isopentano (Merck), previamente arrefecido em azoto líquido, durante 20 segundos.
- 3- Os blocos congelados são armazenados a -40°C até que seja efetuado o corte.
- 4- Os cortes são realizados no criostato a -25°C com espessura entre os 8-10 µm.

- 5- As colorações histológicas e histoquímicas efetuadas são: Hematoxilina Eosina, Citocromo-C-Oxidase (COX), “Periodic Acid Schiff” (PAS), Dinucleotídeo Adenina Nicotinamida Desidrogenase reduzida pelo tetrazólio (NADH-TR), Succinato Desidrogenase (SDH), Fosfatase Ácida e a técnica combinada de SDH e COX. Todas estas técnicas são elaboradas segundo o protocolo descrito por Dubowitz & Sewry (V Dubowitz & Sewry, 2007). A utilização destes diferentes tipos de coloração tem por objetivo analisar as fibras musculares em diferentes perspectivas, permitindo dessa forma um conhecimento mais alargado (tabela 211).
- 6- As técnicas de imunocitoquímica utilizadas consistem na dupla marcação com o anticorpo primário monoclonal de ratinho anti-laminina alfa 2 (Leica diluição 1:200) e o anticorpo primário policlonal de coelho anti-cadeia pesada II da miosina (MHCfast) (Abcam, diluição 1:500). A incubação dos anticorpos primários é feita durante 2 horas. Após lavagem em tampão fosfato (PBS) são aplicados os anticorpos secundários fluorescentes Alexa Fluor® 488 anti-ratinho e Alexa Fluor® 594 anti-coelho (Life Technologies, diluições 1:500), durante 2 horas. Os núcleos são marcados com DAPI e as lâminas são montadas com meio de montagem aquoso Glycergel (Dako).
- 7- Microscópio com câmara acoplada (Leica DM4000 B Led) e computador para digitalização das imagens, através do programa Leica Application Suite, versão 4.5.0, da Leica Microsystems. São fotografados 2 campos microscópicos, em cada canal de fluorescência, numa ampliação de 100x.
- 8- As imagens são processadas com recurso ao programa de imagem ImageJ, de modo a fundir as fotografias tiradas nos 2 canais de fluorescência (verde e vermelho).
- 9- Histomorfometria – A análise histomorfométrica é realizada com recurso ao programa SMASH – “*semi-automatic muscle analysis using segmentation of histology*” (aplicação MATLAB)(L. R. Smith & Barton, 2014), que permite quantificar o número de fibras tipo I e tipo II e determinar a sua dimensão (área -  $\mu\text{m}^2$ ).
- 10-Análise qualitativa de imagem – esta análise resulta da visualização microscópica das diferentes colorações histoquímicas e histoenzimáticas,

com o objetivo de identificar possíveis alterações histológicas. É utilizada uma grelha previamente definida de avaliação (figura 147).

Nº da biopsia: \_\_\_\_\_

Disposição das fibras	Atrofia	Sim	Não	Tipo ____ Pequeno grupo ____
	Predomínio de fibras	Sim	Não	Tipo ____
	Fibras angulosas	Sim	Não	
	Fibras arredondadas	Sim	Não	
Núcleos	Aumento número núcleos	Sim	Não	
	Sacos de núcleos	Sim	Não	
	Núcleos centralizadas	Sim	Não	
Necrose		Sim	Não	
Fibrose		Sim	Não	
Infiltração adiposa		Sim	Não	
Fibras COX negativas		Sim	Não	
<u>"Ragged red fibers"</u>		Sim	Não	
Agregados hiper cromáticos		Sim	Não	
Alterações estrutura interna	<u>Vacúolos (HE e TG)</u>	Sim	Não	
	<u>Rimmed-vacuoles</u>	Sim	Não	
	Cores	Sim	Não	
	Depósitos intramiocelulares	Sim	Não	
	Citoplasma granular	Sim	Não	
Infiltrado inflamatório		Sim	Não	
Vasos	Aumento nº capilares	Sim	Não	
	Alterações	Sim	Não	Descrição:
<u>Fosfatase ácida</u>	Marcação intracelular	Sim	Não	
	Marcação no interstício	Sim	Não	
Acumulação de glicogénio (PAS)		Sim	Não	
<u>Miofosforilase positiva</u>		Sim	Não	
<u>Lipofuscina</u>		Sim	Não	

**Figura 147:** Grelha de avaliação para observação do músculo em MO.

11- A observação das preparações é efectuada em ocultação de grupo por parte do observador.

**Registo**

Cirurgião: \_\_\_\_\_

Data da colheita: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_ Hora \_\_\_\_:\_\_\_\_

Técnica de Anatomia Patológica: \_\_\_\_\_

Data da Fixação: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_ Hora \_\_\_\_:\_\_\_\_

Neuropatologista: \_\_\_\_\_

Data da Observação: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_ Hora \_\_\_\_:\_\_\_\_

## **Anexo 13 - Protocolo de processamento e análise da amostra de músculo para Microscopia Eletrônica de Transmissão (MET)**

### **Introdução**

Este protocolo tem como objetivo padronizar o processamento das amostras de músculo para ME.

### **Material**

Glutaraldeído a 3%

Tampão Cacodilato a 0,1 M

Tetróxido de ósmio a 3%

Álcool a 50, 70, 90, 95 e 100%

Óxido de propileno

Epon

Acetato de uranilo

Citrato de chumbo

Grelhas de cobre

Lâminas

Lamelas

Azul de toluidina

Ultramicrótomo (EM UC7 RT Leica)

Microscópio eletrônico (JEOL JEM 1010)

Películas fotográficas (electron microscope film SO-163)

Digitalizador de Imagem (Epson Perfection 1240U)

Computador com o programa de análise de imagem Image J

### **Procedimento**

1. Fixação – Após a colheita um dos fragmentos retirados é cortado em pequenos fragmentos de tecido ( $<1\text{ mm}^3$ ) para que a fixação ocorra uniformemente em todo o fragmento. A fixação é realizada com

glutaraldeído a 3% em tampão cacodilato a 0,1M contendo sacarose a 0,1% (pH 7,2). A Fixação secundária é realizada com tetróxido de ósmio a 1% em tampão cacodilato de sódio a 0,1 M com ferrocianeto de potássio. Esta solução é usada para melhor preservar o glicogénio.

2. Desidratação e Inclusão – as peças são desidratadas em concentrações crescentes de álcool. Após a transição em óxido de propileno a inclusão é efetuada em Epon (Luft, 1961).
3. Cortes - são efetuados no ultra micrótomo EM UC7 RT Leica com faca de vidro para obtenção dos cortes semifinos e com faca de diamante para os cortes ultrafinos. As facas de vidro são preparadas no aparelho Knife Maker Leica EM KMR3.
4. Cortes semifinos - são transferidos para lâminas de vidro e corados com azul de toluidina 0,1% em bórax a 1% (Ito & Winchester, 1963).
5. Cortes ultrafinos - são recolhidos em grelhas de cobre 200 “mesh” sem película de formvar. O contraste é efetuado com acetato de uranilo a 4% em álcool a 50% seguido de citrato de chumbo (Reynolds, 1963)
6. A observação dos cortes semifinos é realizada ao microscópio ótico.
7. A observação dos cortes ultrafinos é realizada no Microscópio eletrónico JEOL JEM 1010 a 80 KV.
8. Análise qualitativa de imagem – esta análise consiste na identificação de alterações ao nível das fibras musculares. Essa análise aborda o sarcolema, miofibrilhas/cito esqueleto, núcleos, mitocôndrias, retículo sarcoplasmático /túbulos em T e depósitos de partículas. É efetuado um relatório para cada caso com uma grelha de avaliação (figura 148).
9. Fotografias - são tiradas com ampliações de 2500 e 5.000 X com películas fotográficas Kodak- “electron microscope film SO-163”.
10. Digitalização – é realizada com o *scanner* Epson Perfection 1240U.
11. Morfometria – A análise morfométrica é realizada com recurso ao programa de imagem “Image J”. Este programa para processamento e análise de imagem de acesso público gratuito, foi desenvolvido pelo “National Institutes of Health – USA” e disponibilizado em 1997. Tem sido largamente usado em investigação biológica (Noguchi, Kikuchi, Ishibashi, & Noda, 2003; Tchoukalova, Harteneck, Karwoski, Tarara, & Jensen, 2003;

Girish & Vijayalakshmi 2004) desde a data em que ficou disponível. Os elementos analisados são a dimensão dos sarcômeros (valor de referência 2,5-3,0  $\mu\text{m}$ ) e dimensão da banda A (valor de referência 1,5-1,6  $\mu\text{m}$ ) e dimensão da distância Z-M.

Nº da biópsia: \_\_\_\_\_

		Sim	Não
<b>Sarcolema</b> (plasmalema + lâmina basal)	Enrugamento		
	Duplicação/espessamento da membrana/lâmina basal		
	Descolamento/disrupção/interrupção/perda da membrana plasmática		
	Caveolas anormais		
<b>Miofibrilas e Citoesqueleto</b>	Perda /disrupção/estiramento		
	Hipercontração		
	Fibras em anel		
	"Cores"/"minicores"		
	Corpos filamentosos/corpos laminados/corpos citoplasmáticos/"rods"		
	Alterações da linha Z (perda, duplicação, irregularidade, estiramento)		
	Perda da banda I		
	Perda da banda A		
<b>Núcleos</b>	Localização periférica habitual		
	Localização medial		
	Alterações (na forma/distribuição da cromatina/inclusões)		
<b>Mitocôndrias</b>	Localização (habitual -junto às bandas I)		
	Alterações (edema, forma, tamanho, cristas)		
	Inclusões/corpos densos/glicogénio		
<b>Sistema de Membranas</b> (Reticulo sarcoplasmático + sistema túbulos T)	Localização habitual (triades na junção bandas I/A)		
	Alterações (edema, replicação, das triades, estruturas em favo de mel, agregados tubulares)		
<b>Depósitos e partículas</b>	Glicogénio (acumulação em zonas de perda de miofilamentos./subsarcoplasmática/dentro dos lisossomas/dentro das mitocôndrias)		
	Lípidos (Acumulação entre os miofilamentos)		
	Lipofusцина (localização subsarcoplasmática e perinuclear)		
	Outros (lipopigmento (deficit de Vit.E)/partículas virais like/ acumulação de actina/ corpos zebra/corpos "fingerprint"/vacuolos autofágicos)		

**Figura 148:** Grelha de avaliação para as observações em ME.

12. A observação das preparações é efectuada em ocultação de grupo por parte do observador.

**Registo**

Cirurgião: \_\_\_\_\_

Data da colheita: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_ Hora \_\_\_\_:\_\_\_\_

Técnico de Anatomia Patológica: \_\_\_\_\_

Data da Fixação: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_ Hora \_\_\_\_:\_\_\_\_

Patologista: \_\_\_\_\_

Data Observação: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_ Hora \_\_\_\_:\_\_\_\_



## **Anexo 14 - Protocolo de processamento da Biópsia óssea**

### **Introdução**

Este protocolo tem como objetivo padronizar o processamento da biópsia óssea.

### **Material**

Álcool a 70%

Álcool a 96%

Acetona

Glicometilmetacrilato

Lâminas

Lamelas

Micrótomo automático Leica RM2155

Faca de tungstênio “ReichertJung” perfil d

Microscópio ótico

Câmara de imagem

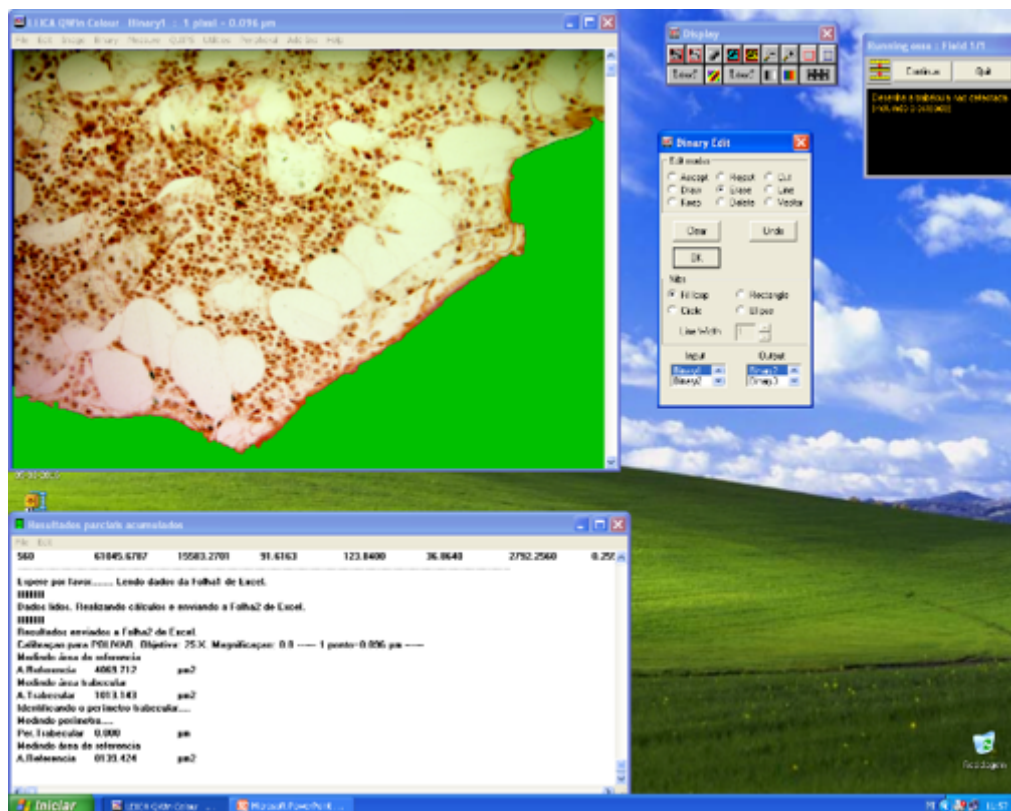
Computador com programa de imagem “Leica Qwin”

### **Procedimento**

7. Fixação e Desidratação - Logo após a colheita, as biópsias ósseas são colocadas a fixar em álcool 70% durante um mínimo de 7 dias. Após a desidratação em álcool 96%, álcool absoluto e acetona por períodos de 24 horas inicia-se a impregnação a -20°C com glicometilmetacrilato durante 3 dias com substituição da solução a cada 24 horas (Galvão, Santos, Ribeiro, Ferreira, & Nolasco, 2011).
8. Inclusão - é realizada como descrito em Galvão *et al.*, mas em banho maria a 4°C.
9. Corte - são realizados cortes seriados, um a 5 µm e dois a 8 µm num micrótomo automático Leica RM2155 com faca de tungstênio ReichertJung perfil d. Estes cortes são colocados numa prensa a 60°C durante 24 a 48 horas.

10. Histoquímica - nas lâminas com os cortes a 5 µm é efetuada a técnica de histoquímica Von Kossa segundo o seguinte esquema: incubações de 5 minutos de nitrato de prata 3%, formol sódico e sulfato de sódio 5% intercaladas com lavagens em água destilada e contraste utilizado duas soluções – ponceau-funcsina (2 volumes de ponceau de xilidina 1% em ácido acético 0,1% para 1 volume de fucsina ácida 1% em ácido acético 0,1%) e Orange G (Orange G 0,5% em ácido fosfotungstico 1%). Na observação ao microscópio o osteoide aparece com cor vermelha e o osso mineralizado de preto.
11. Histoenzimática - nas lâminas com cortes de 8 µm são realizadas as técnicas histoenzimáticas para deteção das enzimas fosfatase alcalina e fosfatase ácida tartarato-resistente (TRAP).
12. A técnica histoenzimática para deteção da enzima TRAP é realizada como descrito em Galvão *et al.* apenas acrescentando uma incubação “*overnight*” num ativador (sulfato de manganês 10% em tampão acetato pH 5.0) no início da técnica. Na observação ao microscópio os osteoclastos têm cor vermelha e o osso mineralizado e osteoide cor azul.
13. A técnica histoenzimática para deteção da enzima fosfatase alcalina consiste, após uma incubação “*overnight*” num ativador (cloreto de magnésio 1% em tampão TRIS-maleato pH 9.2), na utilização do *kit* comercial LEUCOGNOST® ALPA (Ref. 1.16300.0002, Merck-Millipore). Na observação ao microscópio os osteoblastos surgem de cor castanha e o osso mineralizado e osteoide de cor azul.
14. As medições histomorfométricas são realizadas com o programa Leica Qwin com ocultação do grupo de estudo. Foram analisados 15 campos de cada biópsia e as medições foram realizadas com ampliação de 240x. Nas lâminas com a coloração Von Kossa foram medidos os parâmetros: área total; área trabecular (figura 149); área de osteoide (figura 150); superfície trabecular. Os parâmetros superfície osteoclástica (figura 152) e superfície osteoblástica (figura 151) foram medidos nas lâminas com as técnicas histoenzimáticas para a TRAP e FA, respetivamente. Dos parâmetros medidos foram ainda aferidos os seguintes valores:

- $\text{Volume ósseo (\%)} = \frac{\text{Área trabecular}}{\text{Área total}} * 100$
- $\text{Volume de osteoide (\%)} = \frac{\text{Área de osteoide}}{\text{Área trabecular}} * 100$
- $\text{Superfície osteoclástica (\%)} = \frac{\text{Superfície osteoclástica}}{\text{Superfície trabecular}} * 100$
- $\text{Superfície osteoblástica (\%)} = \frac{\text{Superfície osteoblástica}}{\text{Superfície trabecular}} * 100$



**Figura 149:** Área trabecular.

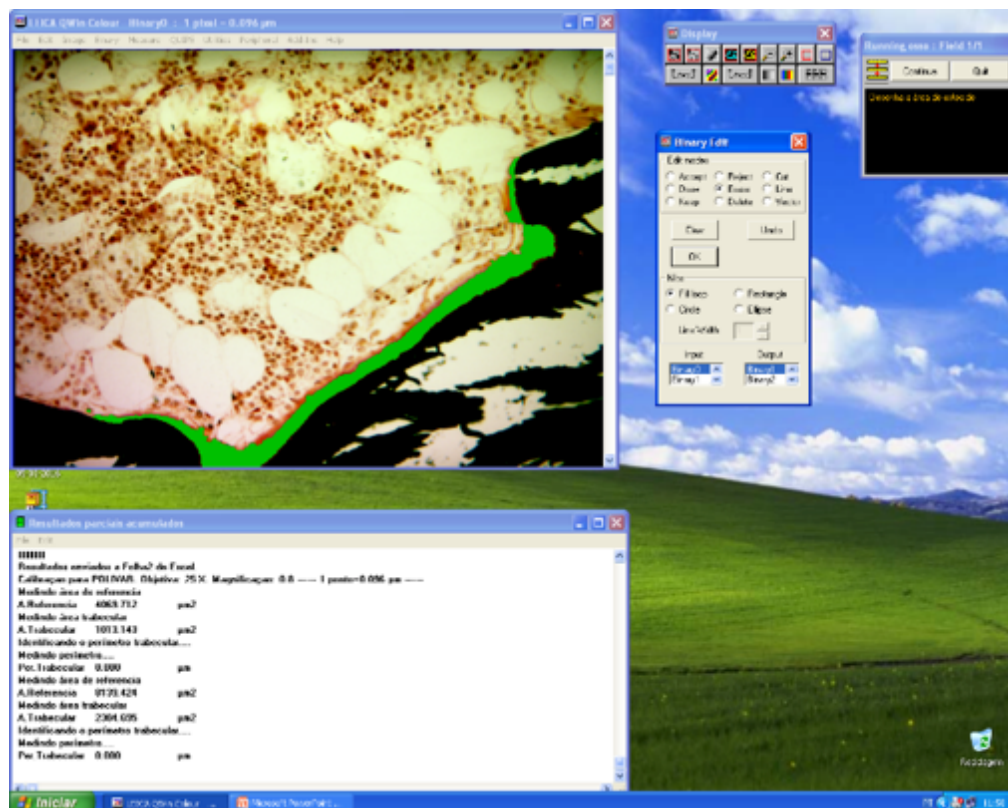


Figura 150: Área de osteoide.

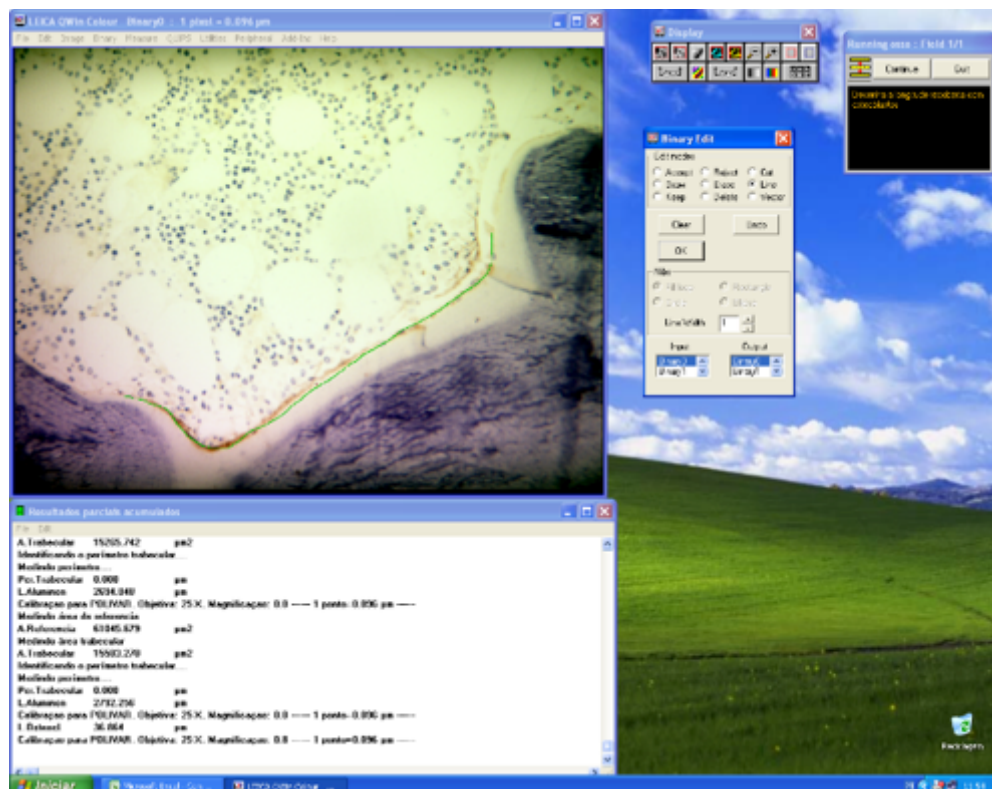
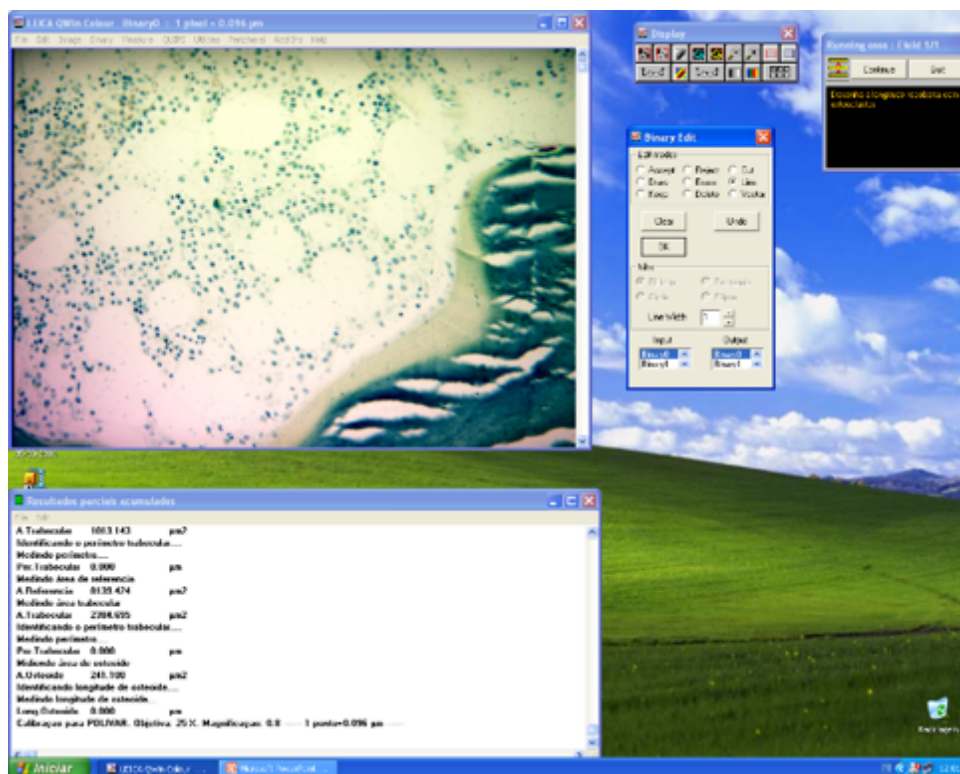


Figura 151: Superfície osteoblástica.



**Figura 152:** Superfície osteoclástica.

## Registos

Executante: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

Colheita: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_ Hora \_\_\_\_ / \_\_\_\_

Fixação: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_ Hora \_\_\_\_ / \_\_\_\_



## **Anexo 15 - Protocolo do teste “Short Physical Performance Battery – SPPB”**

### **Introdução**

O SPPB é um teste desenvolvido para efetuar a avaliação da função dos membros inferiores nos idosos. É uma ferramenta amplamente utilizada quer na clínica quer em investigação (Freire, Guerra, Alvarado, Guralnik, & Zunzunegui, 2012; Gómez, Curcio, Alvarado, Zunzunegui, & Guralnik, 2013; Guralnik et al., 1995; Kaysen et al., 2011).

Os testes de desempenho que constituem o SPPB são medidas validadas, confiáveis, bastante sensíveis às mudanças ao longo do tempo e reproduzíveis (Freire et al., 2012; Gómez et al., 2013; Graziano Onder et al., 2005, 2006; Graziano Onder, Penninx, Lapuerta, et al., 2002).

É composto por três partes: os testes do equilíbrio, teste da avaliação da velocidade da marcha e o teste de levantar-se da cadeira. Os testes de equilíbrio são realizados em três posições diferentes: a posição em pé com os pés juntos, a posição em pé com um pé parcialmente à frente do outro e a posição em pé com um pé à frente do outro. Nos testes de equilíbrio avalia-se a capacidade de o doente permanecer nas três diferentes posições por um período de 10 segundos. É dado 1 ponto por cada posição que o doente realize de forma eficaz (tabela 212, 213 e 214). Se o doente for incapaz de realizar a prova com os pés juntos não se devem realizar os testes de equilíbrio seguintes.

Na prova da avaliação da velocidade da marcha é medido em segundos o tempo utilizado para percorrer 3 ou 4 metros. Neste estudo foram utilizados os 3 metros. A pontuação para esta prova é feita da seguinte forma: zero pontos se o doente não conseguir realizar a prova; um a quatro pontos em função do tempo gasto para percorrer 3 metros (Tabela 215). São efetuadas duas tentativas, o valor a utilizar para cálculo da pontuação é o mais baixo.

A prova de levantar-se da cadeira é constituída por um teste prévio que consiste em levantar-se da cadeira uma vez sem utilizar os braços. Se esta prova não for realizada termina-se a prova e atribui-se uma pontuação de zero. Se a prova for conseguida continua-se com o teste que consiste em levantar-se da cadeira 5 vezes seguidas. Se o doente não conseguiu realizar a prova atribui-se zero

pontos. Se o conseguir, a pontuação atribuída é de 1 a 4 pontos em função do tempo necessário para cumprir a prova (Tabela 216).

### **Material**

Cadeira com ou sem braços. O assento da cadeira deve estar à altura de 45 cm e o encosto reto.

Fita métrica

Fita adesiva preta

Cronómetro digital com numeração até às centésimas

### **Procedimento**

1. Iniciar o estudo com os testes de avaliação do equilíbrio. Cada posição é demonstrada pelo examinador antes de o doente executar o teste. As instruções devem ser claras, com indicação do que o doente pode e não pode fazer para manter o equilíbrio (ou seja, pode dobrar os joelhos ou colocar os braços para fora, mas não deve mover os pés ou usar um outro auxílio). O examinador deve estar perto do doente com o objetivo de lhe transmitir segurança e de o auxiliar no caso de este perder o equilíbrio (fig. 153). Dos três testes de equilíbrio o primeiro a efetuar é o da posição com os pés juntos, seguido da posição com o pé parcialmente à frente do outro e termina com a posição com um pé à frente do outro. Qualquer destes testes é eliminatório, caso o doente não o consiga realizar, ou seja pontua 0 pontos. Assim se a pontuação for zero no primeiro teste de equilíbrio, não faz os seguintes e é-lhe atribuída a pontuação zero em cada um deles. O mesmo acontece com o segundo teste, se a pontuação for zero não faz o 3º teste e atribui-se automaticamente a pontuação zero.
2. O teste da velocidade da marcha é constituído por duas tentativas, pontuando-se a que obtiver melhor resultado.
  - a. As instruções devem ser efetuadas com incentivação, em voz alta.



- b. O doente é colocado em pé com a ponta dos sapatos tocando a marca inicial
  - c. Uma fita adesiva preta colocada no chão assinala o início e o fim do percurso a percorrer. As fitas estão distanciadas entre si 3 metros.
  - d. Efetua-se a contagem decrescente de 5 até zero, para o início do teste.
  - e. O cronómetro é iniciado assim que o doente tirar o pé do chão e parado quando um dos pés do doente ultrapassar totalmente a marca final.
3. O teste de levantar da cadeira consiste na medição do tempo para o doente se levantar 5 vezes da cadeira. É precedido de um teste prévio que consiste em levantar-se da cadeira uma vez. Se o doente não conseguir levantar-se uma vez sem a ajuda dos braços, o teste termina aqui e é dada a pontuação de zero para esta prova.
- a. As instruções devem ser efetuadas com incentivação, em voz alta.
  - b. Efetua-se a contagem decrescente de 5 até zero para o início do teste
  - c. O avaliador conta em voz alta cada vez que o doente se levanta até à 5ª vez.
  - d. O cronómetro é parado quando o doente estiver completamente levantado pela 5ª vez.
  - e. O doente não pode utilizar os braços para se levantar. A posição ideal é manter os braços cruzados durante o teste (figura 154)
  - f. O teste deve ser parado e atribuir-se a pontuação zero quando: o doente usar os braços, o doente ultrapassar 1 minuto sem completar o teste ou sempre que o examinador o considerar necessário por segurança do doente.

<b>Teste de equilíbrio – posição em pé com os dois pés juntos</b>	
Manteve por 10 segundos	1 ponto
Não manteve por 10 segundos	0 pontos
Não tentou	0 pontos
Se pontuar 0 terminar os testes de equilíbrio	

**Tabela 212:** Teste de equilíbrio. Posição em pé com os dois pés juntos.

<b>Teste de equilíbrio – posição em pé com um pé parcialmente à frente do outro</b>	
Manteve por 10 segundos	1 ponto
Não manteve por 10 segundos	0 pontos
Não tentou	0 pontos
Se pontuar 0 terminar os testes de equilíbrio	

**Tabela 213:** Teste de equilíbrio. Posição em pé com um pé parcialmente à frente do outro.

<b>Teste de equilíbrio – posição em pé com um pé à frente do outro</b>	
Manteve por 10 segundos	1 ponto
Não manteve por 10 segundos	0 pontos
Não tentou	0 pontos

**Tabela 214:** Teste de equilíbrio. Posição em pé com um pé à frente do outro.

<b>Teste de velocidade da marcha</b>	
Tempo de teste >6,52 segundos	1 ponto
Tempo de teste entre 4,66 e 6,52 segundos	2 pontos
Tempo de teste entre 3,62 e 4,65 segundos	3 pontos
Tempo de teste <3,62 segundos	4 pontos

Tabela 215: Teste da velocidade da marcha. Pontuação para caminhada de 3 metros.

<b>Pontuação do teste para levantar-se da cadeira</b>	
Não consegue levantar-se 5 vezes ou tempo > 60 segundos	0 pontos
Tempo de teste $\geq$ 16,70 segundos	1 ponto
Tempo de teste entre 13,70 e 16,69	2 pontos
Tempo de teste entre 11,20 e 13,69	3 pontos
Tempo de teste $\leq$ 11,19	4 pontos

**Tabela 216:** Pontuação do teste para levantar-se da cadeira.

O valor total da *SPPB* é obtido pela soma das pontuações de cada teste, com a variação de zero (pior desempenho) a 12 pontos (melhor desempenho). De acordo com Guralnik *et al.* (1995), Ferrucci *et al.* (2000a), Penninx *et al.* (2000) o resultado pode receber a seguinte classificação (Ferrucci et al., 2000; Guralnik et al., 1995; B. W. Penninx et al., 2000):

- 0 a 3 pontos – limitação grave;
- 4 a 6 pontos - limitação moderada;
- 7 a 9 pontos - limitação ligeira;
- 10 a 12 pontos - sem limitação ou mínima.

No estudo de Rolland et al. (2006) a pontuação de 0-6 pontos foi considerada um baixo desempenho (Rolland et al., 2006).



**Figura 153:** Teste do equilíbrio. Posição com um pé à frente do outro.



**Figura 154:** Teste de levantar da cadeira

## Registo

Executante: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

### 1 A - Teste de equilíbrio - posição em pé com dois pés juntos:

Manteve por 10 segundos \_\_\_\_ 1 ponto

Não manteve por 10 segundos \_\_\_\_ 0 pontos

Não tentou \_\_\_\_ 0 pontos

### 1 B - Teste de equilíbrio - posição em pé com um pé ligeiramente à frente do outro:

Manteve por 10 segundos \_\_\_\_ 1 ponto

Não manteve por 10 segundos \_\_\_\_ 0 pontos

Não tentou \_\_\_\_ 0 pontos

### 1 C - Teste de equilíbrio - posição em pé com um pé à frente do outro

Manteve por 10 segundos \_\_\_\_ 1 ponto

Não manteve por 10 segundos \_\_\_\_ 0 pontos

Não tentou \_\_\_\_ 0 pontos

### 2 - Teste da velocidade da marcha (3 metros)

Primeira tentativa \_\_\_\_ segundos

Segunda tentativa \_\_\_\_ segundos

Pontuação: \_\_\_\_ 0 pontos (se não consegue realizar a caminhada)

\_\_\_\_ 1 ponto (> 6,52 segundos)

\_\_\_\_ 2 pontos (entre 4,66 e 6,52 segundos)

\_\_\_\_ 3 pontos (entre 3,62 e 4,65 segundos)

\_\_\_\_ 4 pontos (< 3,62 segundos)

### 3 – Teste de levantar-se da cadeira

Teste prévio - Levantou-se sem ajuda dos braços?

NÃO \_\_\_\_\_ → 0 pontos

SIM \_\_\_\_\_ → realizar o teste levantar-se 5 vezes

Teste de levantar-se cinco vezes

Pontuação: \_\_\_\_\_ 0 pontos (se não consegue completar ou completou em mais de 60 segundos)

\_\_\_\_\_ 1 ponto ( $\geq 16,70$  segundos)

\_\_\_\_\_ 2 pontos (entre 13,70 e 16,69 segundos)

\_\_\_\_\_ 3 pontos (entre 11,20 e 13,69 segundos)

\_\_\_\_\_ 4 pontos ( $\leq 11,19$  segundos)

4 - Pontuação total \_\_\_\_\_ + \_\_\_\_\_ + \_\_\_\_\_ + \_\_\_\_\_ + \_\_\_\_\_ = \_\_\_\_\_ pontos





## **Anexo 16 - Protocolo do teste “timed up and go”**

### **Introdução**

Embora este teste seja atualmente utilizado em outras populações, o objetivo original era avaliar a capacidade de mobilidade básica das pessoas idosas frágeis. O teste consiste na medição do tempo (em segundos) gasto para uma pessoa se levantar de uma cadeira de braços, caminhar 3 metros, virar-se, caminhar até à cadeira e sentar-se (figura 155).

### **Material**

Cadeira de braços. O assento da cadeira deve estar à altura de 45 cm e os braços da cadeira a 65 cm.

Fita métrica

Fita adesiva preta

Cronómetro

### **Procedimento**

1. A Instrução deve ser efetuada com incentivação, em voz alta.
2. Coloca-se um fita adesiva ou qualquer outro marcador no chão à distância de 3 metros da cadeira.
3. A cadeira deve ser estável e bem posicionada para que não ocorra movimento (exemplo, encostada à parede) durante a fase em que o doente se levanta ou se assenta.
4. O indivíduo pode utilizar os braços da cadeira na fase em que se levanta ou se assenta.
5. Efetua-se contagem decrescente de cinco a zero para o início do teste.
6. Após o sinal o doente deve levantar-se da cadeira percorrer o espaço definido (3 m), virar-se, fazer o percurso até à cadeira e sentar-se.
7. O teste termina quando o doente se senta.
8. Durante o teste o doente deve usar os sapatos habituais e pode utilizar os auxiliares de marcha que geralmente utiliza, mas não pode ser ajudado por outra pessoa.

9. Não há tempo limite, o doente pode parar para descansar, mas não se pode sentar.
10. Um resultado com valor maior que 23 segundos em doentes com FEPF é considerado como preditivo de queda num período de 6 meses após a fratura (Diane Podsiadlo & Richardson, 1991).

### Registo

Executante: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

Tempo \_\_\_\_\_ segundos



**Figura 155:** Teste “timed up and go”